

ORDIN nr. 1.301 din 11 iulie 2008 (*actualizat*)

pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008
(actualizat la data de 16 noiembrie 2015*)

EMITENT:

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE

Data Intrării in vigoare: 16 Noiembrie 2015

Forma consolidată valabilă la data de 26 Decembrie 2016

Prezenta formă consolidată este valabilă începând cu data de 16 Noiembrie 2015, până la data de 26 Decembrie 2016

Nr. 1.301 din 11 iulie 2008

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 500 din 11 iulie 2008

*) Notă CTCE:

Forma actualizată a acestui act normativ la data de 03 Ianuarie 2017 este realizată de către Departamentul juridic din cadrul S.C. "Centrul Teritorial de Calcul Electronic" S.A. Piatra-Neamț prin includerea tuturor modificărilor și completărilor aduse de către: ORDINUL nr. 1.745 din 20 octombrie 2008; ORDINUL nr. 1.941 din 25 noiembrie 2008; ORDINUL nr. 461 din 18 mai 2010; ORDINUL nr. 423 din 26 aprilie 2012; ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013; ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014; ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014; ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015; ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015; ORDINUL nr. 1.317 din 21 octombrie 2015; ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015; RECTIFICAREA nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015.

Conținutul acestui act aparține exclusiv S.C. Centrul Teritorial de Calcul Electronic S.A. Piatra-Neamț și nu este un document cu caracter oficial, fiind destinat pentru informarea utilizatorilor.

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale politice, strategii și managementul calității în sănătate din cadrul Ministerului Sănătății Publice nr. E.N. 7.547 din 11 iulie 2008 și al directorului general al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. D.G. 2.004 din 11 iulie 2008,

având în vedere prevederile:

- art. 406 alin. (1) lit. g) și art. 243 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;

- art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate;

în temeiul art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, al art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 862/2006 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății Publice, cu modificările și completările ulterioare, și al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății publice și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

ART. 1

Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, denumite în continuare protocoale terapeutice, prevăzute în anexele nr. 1 și 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 2

(1) În înțelesul prezentului ordin, termenii și noțiunile folosite au următoarele semnificații:

a) prescriere limitată - prescrierea medicamentelor în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate este limitată la indicația/indicațiile medicală/medicale prevăzută/prevăzute în protocoalele terapeutice;

b) cod de restricție - cod unic atribuit unei prescrieri limitate. Modalitatea de implementare a codurilor de restricție se va stabili prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

(2) Condițiile privind prescrierile limitate ale medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și codurile de restricție ale acestora sunt prevăzute în anexa nr. 2.

ART. 3

(1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere și monitorizare a medicamentelor care se acordă asiguraților pe bază de prescripție medicală eliberată de medicii care sunt în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Respectarea schemelor terapeutice stabilite conform protocoalelor terapeutice prevăzute în anexele nr. 1 și 2 este obligatorie pentru medicii aflați în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(3) Până la data de 31 decembrie 2008, medicii aflați în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate au obligația de a proceda la evaluarea bolnavilor pe care îi au în evidență, în vederea adaptării schemelor terapeutice în conformitate cu prevederile prezentului ordin.

Alin. (3) al art. 3 a fost modificat de art. I din ORDINUL nr. 1.941 din 25 noiembrie 2008, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 821 din 5 decembrie 2008.

ART. 4

Inițierea și continuarea tratamentului specific unei afecțiuni de către medicii aflați în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

ART. 5

Prescrierea, eliberarea și decontarea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

, cu modificările și completările ulterioare, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

a) în conformitate cu prevederile Contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, și ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (**) și (***) în sublista A, (**), (***) și (****) în sublista B, (**), (***) și (****) în secțiunea C1 a sublistei C și (**) în secțiunea C3 a sublistei C;

b) în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naționale de sănătate și ale Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (**), (***) și (****) în secțiunea C2 a sublistei C.

Art. 5 a fost modificat de pct. 1 al art. I din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014.

ART. 6

Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

ART. 7

Direcțiile de specialitate ale Ministerului Sănătății Publice, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, autoritățile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

ART. 8

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății publice,
Gheorghe Eugen Nicolăescu
Președintele Casei Naționale
de Asigurări de Sănătate,
Vasile Ciurchea

ANEXA 1

NR. ANEXA	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE	
1.	1	A001E	DCI	ORLISTATUM
1.	2	A002C	DCI	PALONOSETRONUM
1.	3	A003E	DCI	SIBUTRAMINUM
1.	4	A004C	DCI	ONDASETRONUM, GRANISETRONUM, PALONOSETRONUM
1.	5	A005E	DCI	PARICALCITOLUM

1.	6	A006E	DCI	CALCITRIOLUM
1.	7	A007E	DCI	ALFACALCIDOLUM
1.	8	A008E	DCI	IMIGLUCERASUM
1.	9	A010N	DCI	COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ
1.	10	A014E	DCI	AGALSIDASUM BETA
1.	11	A015E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	12	A016E	DCI	INSULINUM ASPART
1.	13	A017E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	14	A018E	DCI	INSULINUM ASPART
1.	15	A020E	DCI	THIAZOLINDIONE
1.	16	A021E	DCI	ACIDUM THIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)
1.	17	A022E	DCI	SITAGLIPTINUM
1.	18	A023E	DCI	INSULINUM DETEMIR
1.	19	A024E	DCI	INSULINUM GLARGINE
1.	20	A025E	DCI	COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	21	A026E	DCI	COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	22	A027E	DCI	COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)
1.	23	A028E	DCI	EXENATIDUM
1.	24	A029E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	25	A030Q	DCI	AGLUCOSIDASUM ALFA
1.	26	A031E	DCI	RIMONABANTUM
1.	27	AE01E		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT
1.	28	B008D		PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

1.	29	B009I	DCI	CLOPIDOGRELUM
1.	30	B009N	DCI	EPOETINUM BETA
1.	31	B010I	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE
1.	32	B010N	DCI	EPOETINUM ALFA
1.	33	B011N	DCI	DARBEPOETINUM ALFA
1.	34	B013K		MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE
1.	35	B014I	DCI	SULODEXIDUM
1.	36	B015D	DCI	EPTACOG ALFA ACTIVATUM
1.	37	B016I	DCI	DIOSMINUM
1.	38	BB01I	DCI	TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE
1.	39	BD01D	DCI	HEMOFILIE
1.	40	C001I	DCI	GINGKO BILOBA
1.	41	C002I	DCI	ALPROSTADILUM
1.	42	C003I	DCI	IVABRADINUM
1.	43	C004I	DCI	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI
1.	44	C005I	DCI	SARTANI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ
1.	45	C008N	DCI	IRBESARTANUM
1.	46	CE01E		PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR HIPOLIPEMIANTE
1.	47	CI01I	DCI	SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM
1.	48	D001L	DCI	DERMATOCORTICOIZI
1.	49	G001C	DCI	CABERGOLINUM
1.	50	G002N	DCI	ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST
1.	51	G003N	DCI	FOLLITROPINUM ALFA

1.	52	G004N	DCI	GANIRELIXUM
1.	53	G005N	DCI	LEVONORGESTRELUM
1.	54	G006N	DCI	LUTROPINA ALFA
1.	55	G007N	DCI	TIBOLONUM
1.	56	G008N	DCI	FOLLITROPINUM BETA
1.	57	G009N	DCI	SOLIFENACINUM SUCCINAT
1.	58	G010N	DCI	TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM
1.	59	H002N	DCI	PREDNISONUM
1.	60	H003N	DCI	CINACALCET HIDROCLORID
1.	61	H004E	DCI	CETRORELIXUM
1.	62	H005E	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM
1.	63	H006C	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN TUMORI NEUROENDOCRINE
1.	64	H008E	DCI	Abrogat
1.	65	H009E	DCI	SOMATROPINUM - Protocol Abrogat
1.	66	H010C	DCI	Abrogat
1.	67	H011Q	DCI	SOMATROPINUM
1.	68	H012E	DCI	Abrogat
1.	69	J001G	DCI	IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ
1.	70	J002N	DCI	RIBAVIRINUM
1.	71	J003N	DCI	PEGINTERFERONUM ALFA 2B
1.	72	J004N	DCI	PEGINTERFERONUM ALFA 2A
1.	73	J005N	DCI	LAMIVUDINUM
1.	74	J006N	DCI	INTERFERONUM ALFA 2B

1.	75	J007N	DCI	INTERFERONUM ALFA 2A
1.	76	J008N	DCI	ENTECAVIRUM
1.	77	J009N	DCI	ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM
1.	78	J010D	DCI	CASPOFUNGINUM
1.	79	J012B	DCI	VORICONAZOLUM
1.	80	L001G	DCI	MITOXANTRONUM
1.	81	L002G	DCI	TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZA MULTIPLĂ
1.	82	L003C	DCI	FULVESTRANTUM
1.	83	L004C	DCI	BEVACIZUMABUM
1.	84	L008C	DCI	IMATINIBUM-CML
1.	85	L012C	DCI	BORTEZOMIBUM
1.	86	L013E	DCI	TRIPTORELINUM - Protocol Abrogat
1.	87	L014C	DCI	RITUXIMABUM
1.	88	L015D	DCI	ANAGRELIDUM
1.	89	L016C	DCI	INTERFERON ALFA 2B
1.	90	L022B	DCI	EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ
1.	91	L024C	DCI	ALEMTUZUMABUM
1.	92	L025C	DCI	CIPROTERONUM
1.	93	L026C	DCI	TRASTUZUMABUMUM
1.	94	L027N	DCI	CYCLOPHOSPHAMIDUM
1.	95	L028N	DCI	CICLOSPORINUM
1.	96	L029N	DCI	AZATHIOPRINUM
1.	97	L031C	DCI	ERLOTINIBUM
1.	98	L032C	DCI	FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM

1.	99	L033C	DCI	TRASTUZUMABUM
1.	100	L034K		BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ
1.	101	L035C	DCI	DASATINIBUM
1.	102	L037C	DCI	CETUXIMABUM
1.	103	L038C	DCI	SORAFENIBUM
1.	104	L039M	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****ETANERCEPTUM"
1.	105	L040M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum
1.	106	L041M	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANKILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM"
1.	107	L042C	DCI	SUNITINIBUM
1.	108	L043M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMABUM"
1.	109	L044L		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENȚI BIOLOGICI
1.	110	L045M		PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIESISTEMICA, DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE)
1.	111	L046C	DCI	TEMOZOLOMIDUM
1.	112	L047C	DCI	PEMETREXEDUM
1.	113	L048C	DCI	FLUDARABINUM
1.	114	L049C	DCI	DOCETAXELUM
1.	115	L050C	DCI	INTERFERONUM ALFA 2A
1.	116	LB01B	DCI	HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB
1.	117	LB02B	DCI	HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC
1.	118	M001M	DCI	ACIDUM ZOLENDRONICUM

1.	119	M002Q	DCI	ACIDUM PAMIDRONICUM - Protocol Abrogat
1.	120	M003M	DCI	TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)
1.	121	N001F	DCI	MEMANTINUM
1.	122	N002F	DCI	MILNACIPRANUM
1.	123	N003F	DCI	OLANZAPINUM
1.	124	N004F	DCI	RISPERIDONUM
1.	125	N005F	DCI	QUETIAPINUM
1.	126	N006F	DCI	AMISULPRIDUM
1.	127	N007F	DCI	ARIPIPRAZOLUM
1.	128	N008F	DCI	CITALOPRAMUM
1.	129	N009F	DCI	ESCITALOPRAMUM
1.	130	N010F	DCI	TRAZODONUM
1.	131	N011F	DCI	TIANEPTINUM
1.	132	N012F	DCI	LAMOTRIGINUM
1.	133	N013F	DCI	VENLAFAXINUM
1.	134	N014F	DCI	DULOXETINUM
1.	135	N015F	DCI	FLUPENTIXOLUM
1.	136	N016F	DCI	CLOZAPINUM
1.	137	N017F	DCI	SERTINDOLUM
1.	138	N018F	DCI	ZIPRASIDONUM
1.	139	N019F	DCI	ZUCLOPENTIXOLUM
1.	140	N020G	DCI	DONEPEZILUM

1.	141	N021G	DCI	RIVASTIGMINUM
1.	142	N022G	DCI	GALANTAMINUM
1.	143	N024G	DCI	RILUZOLUM
1.	144	N025G		PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ
1.	145	N026F	DCI	HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ
1.	146	N028F	DCI	Abrogat
1.	147	N030C		DURERE CRONICĂ DIN CANCER
1.	148	N032G	DCI	PREGABALINUM
1.	149	NG01G		PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI
1.	150	V001D	DCI	DEFEROXAMINUM
1.	151	V002D	DCI	DEFERASIROXUM
1.	152	V003D	DCI	SEVELAMER
1.	153	V004N	DCI	AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE
1.	154	R001E	DCI	ERDOSTEINUM
1.	155	H006E		PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE
1.	156	L001C	DCI	ACIDUM CLODRONICUM
1.	157	L002C	DCI	ACIDUM IBANDRONICUM
1.	158	L005C		ACIDUM PAMIDRONICUM
1.	159	L006C		ACIDUM ZOLEDRONICUM
1.	160	D002L	DCI	ACITRETINUM
1.	161	N0020F	DCI	ATOMOXETINUM
1.	162	N0021F	DCI	METHYLFENIDATUM
1.	163	N0026G	DCI	ROTIGOTINUM

1.	164	L039C	DCI	LEUPRORELINUM
1.	165	L040C	DCI	GOSERELINUM
1.	166	L047E	DCI	TRIPTORELINUM
1.	167	N020F	DCI	BUPROPIONUM
1.	168	N03AX17	DCI	STIRIPENTOLUM
1.	169	H01CB05	DCI	PASIREOTIDUM
1.	170	L01BB06	DCI	CLOFARABINUM
1.	171	L01BB07	DCI	NELARABINUM
1.	172	L01BC08	DCI	DECITABINUM
1.	173	L01CX01	DCI	TRABECTEDINUM
1.	174	L01XC10	DCI	OFATUMUMAB
1.	175	L01XE06	DCI	DASATINIB
1.	176	L01XE08	DCI	NILOTINIB
1.	177	L01XE10	DCI	EVEROLIMUS
1.	178	L01XE18	DCI	RUXOLITINIBUM
1.	179	CI01I	DCI	BOSENTANUM
1.	180	C02KX02	DCI	TAFAMIDIS
1.	181	B02BX04	DCI	ROMIPLOSTINUM
1.	182	A16AX07	DCI	SAPROPTERINUM
1.	183	A16AX07	DCI	PLERIXAFOR
1.	184	A10BH03	DCI	SAXAGLIPTINUM
1.	185	A10BX09	DCI	DAPAGLIFOZINUM
1.	186	A10BD07	DCI	COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM+METFORMINUM)
1.	187	A10BD10	DCI	COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM+METFORMINUM)

1.	188	R03AC18	DCI	INDACATEROLUM
1.	189	R03BB06	DCI	GLICOPIRONIUM
1.	190	B03XA03	DCI	METOXYPOLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA
1.	191	B03XA03	DCI	DCI EPOETINUM ZETA
1.	192	J05AX12	DCI	DOLUTEGRAVIRUM
1.	193		DCI	OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM
1.	194	B01AE07	DCI	DABIGATRANUM ETEXILATUM
1.	195	B01AF02	DCI	APIXABANUM
1.	196	J04AK05	DCI	BEDAQUILINUM
1.	197	L01XC12	DCI	BRENTUXIMAB VEDOTIN
1.	198	L01XE11	DCI	PAZOPANIB
1.	199	L01XE16	DCI	CRIZOTINIBUM
1.	200	L01XE23	DCI	DABRAFENIBUM
1.	201	L02BX03	DCI	ABIRATERONUM
1.	202	R03DX05	DCI	OMALIZUMABUM

Poz. 193-202 de la anexa 1 au fost introduse de pct. 1 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: ORLISTATUM

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriție ce afectează copiii, adolescenții și adulții, indiferente de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalență în continuă creștere, România ocupând locul 3 printre țările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalența sa la toate categoriile de vârstă, ci și prin implicațiile socio-economice și mai ales prin comorbiditățile asociate care cresc riscul relativ al mortalității la 1,5-2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicațiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie și consumul de energie ale organismului.

În consecință, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creșterea activității fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acționează prin inhibarea specifică și de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbția lipidelor cu cca 30%.

Datorită mecanismului de acțiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, amețeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, paretezii) și nici asupra sistemului cardio-vascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viață, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienții obezi și contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienții diabetici. Orlistatul ameliorează și multiple alte afecțiuni asociate obezității, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastro-intestinale, incidența acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

1. Categoriile de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Pacienții cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 Kg/mp cu prezența a cel puțin uneia din următoarele comorbidități: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicația se va administra acestor pacienți doar dacă nu au contraindicații de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC ≥ 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidități asociate, dacă nu au contraindicațiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% și/sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

F. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârsta

b. Dovada includerii într-un program de învățământ și dovada nerealizării de venituri

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală, circumferință șoldului și raportul talie/șold

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor și ritmului de creștere în greutate;

- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă;

- antecedentelor fiziologice și patologice;

- apariției și evoluției comorbidităților asociate.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau hemoglobină glicozilată la pacienții cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienții cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;

- EKG, consult cardiologic;

- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metabolizii lor la pacienții cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic și prolactină la bărbați;

- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENȚILOR OBEZI

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă, IMC, topografia țesutului adipos și prezența complicațiilor specifice obezității (metabolice, cardio-vasculare, respiratorii, endocrine, osteoarticulare) documentate:

1. IMC ≥ 30 Kg/mp cu mai mult de o comorbiditate asociată;

2. IMC ≥ 35 Kg/mp cu o comorbiditate asociată;

3. IMC ≥ 40 Kg/mp cu sau fără comorbidități asociate;

4. Topografia abdominală a țesutului adipos (raport talie/șold > 1 la bărbat și $0,8$ la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicații metabolice și cardio-vasculare;

5. Probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul I.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar și creșterea activității fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conține lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conțină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar și vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog sau diabetolog, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferință talie, circumferință șolduri, raport talie/șold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobină glicozilată la pacienții diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologic. Dozările hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie

- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

- Evoluția complicațiilor

4. Procedura de avizare a terapiei:

La inițierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei de la nivelul Casei Județene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 360 mg/zi, în trei prize.

A. Medicul evaluator este obligat să transmită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările de la 3 și 6 luni, iar la sfârșitul primului an de tratament evaluările de la 9 luni și 12 luni.

B. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

C. În cazul fondurilor deficitare, CJAS poate opri tratamentul gratuit cu orlistat, dar nu mai devreme de 6 luni de tratament.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR CU OBEZITATE

1. Pacienții care au contraindicație la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;

- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);

- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbție);

- afectare pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariția sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianța scăzută la tratament și monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU

OBEZITATE TRATAȚI CU ORLISTATUM, CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ȘI 18 ANI

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient și sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viață, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienții obezi și contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienții diabetici. Orlistatul ameliorează și multiple alte afecțiuni asociate obezității, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastro-intestinale, incidența acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT

1. Categoriile de pacienți - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Copiii cu vârste mai mari de 12 ani vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 5 unități peste percentila 95 sau un IMC ≥ 3 unități peste percentila 95 dar cu comorbidități semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă și activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranță la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicații ortopedice.

B. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicație utilizată pentru controlul obezității.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescențelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) și înscrierea acestuia pe nomogramele de creștere

d. Măsurarea tensiunii arteriale și compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicațiilor (susținute prin documente anexate), a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau insulinemie a-jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina

- Explorarea unei eventuale disfuncții endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezența comorbidităților sau a complicațiilor:

1. diabet zaharat sau toleranță inadecvată la glucoză sau rezistență la insulină (apreciate prin glicemia a-jeun, testul de toleranță la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a-jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);

2. coexistența dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);

3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecțioasă negativi);

4. prezența hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);

5. existența apneei de somn;

6. probleme ortopedice;

7. probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială.

C. Dorința pacienților de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuși și de aparținători),

D. Eșecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică (punctul II.1.B).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriționiști, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă și activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conține lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conțină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar și vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriționist sau pediatru, numiți mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Revenirea la normal a parametrilor metabolici

- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

- Evoluția complicațiilor

4. Procedura de avizare a terapiei:

La inițierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 360 mg/zi, în trei prize.

Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR - COPII CU OBEZITATE

- Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate

- Apariția sarcinii la adolescente

- Complianța scăzută la tratament și monitorizare

- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI: PALONOSETRONUM

I. Definiția afecțiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greață și vărsătură asociate chimioterapiei înalt și moderat emetogene

II. Stadializarea afecțiunii:

EMESIS-UL

- Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)

- Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)

- Cu debut tardiv (apărut între 24 h și 120 h postchimioterapie)

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- vârsta: peste 18 ani

- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt și moderat emetogene

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei

- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor

- studiile clinice au demonstrat siguranța utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinici:

- răspuns complet (fără emeză și fără medicație de urgență)
- control complet (răspuns complet și nu mai mult de greață ușoară)
- fără greață (conform Scala Likert)

- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale și EKG.

- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse severe

- Co-morbidități - nu este cazul

- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicație antiemetică la pacienții care prezintă emeză refractară la tratament și necesită medicație de urgență

- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialitățile oncologie medicală și oncologie hematologică

DCI: SIBUTRAMINUM

Abrogat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 3 cod (A003E); DCI: SIBUTRAMINUM a fost abrogat de pct. 21 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

GREAȚA

Definiție: senzația neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoțită de simptome autonome, ex: paloare, transpirație rece, salivație, tahicardie, diaree.

VOMA

Definiție: expulzarea forțată a conținutului gastric prin gură.

1. Evaluați greața/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?

2. Tratați potențialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greața ex. constipație severă, durere severă, infecție, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina), etc.

3. Prescrieți cel mai potrivit antiemetic - de primă linie pentru fiecare situație în parte.

4. Prescrieți medicație regulat și "la nevoie".

5. Dacă greața persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieți SC (pe fluturaș/seringă automată) sau PR.

6. Nu schimbați calea de administrare până când greața nu dispare.

7. Evaluați regulat răspunsul la antiemetic.

8. Optimizați doza de antiemetic. Dacă aveți un beneficiu mic/nu aveți beneficiu după 24-48h, reevaluați posibilele cauze ale senzației de greață.

Ați găsit cauza reală?

↓

Dacă NU - schimbați pe un antiemetic alternativ.

↓

Dacă DA - schimbați pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ: 1/3 dintre pacienți au nevoie de mai mult de un antiemetic (etiologie multifactorială).

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II-a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice,	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau	Levomepromazina 6,25-25 mg.po/sc seara

anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni, etc.)	2,5-5 mg/24 h SA Metoclopramid 10-20 mg tds.po/sc	
Chimioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po Granisetron 1-2 mg.po.sc/zi Haloperidol 1,5-3 mg.bd.	Metoclopramid 10-20 mg.tds.po/sc sau 30-60 mg/24 h SA.
Radioterapie	Ondasetron 8 mg.bd/tds./po sau Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd	Haloperidol 1,5-3 mg.bd.
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd Ciclizina 50 mg.tds.sc	Levomepromazina 6,25-25 mg.po/sc seara
Dereglări metabolice (hipercalcemie, uremie)	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5-5 mg/24 h SA	Levomepromazina 6,25-25 mg po/sc seara
Staza gastrică Ileus dinamic (ocluzie funcțională)	Metoclopramid 10-20 mg.tds.po/sc	Domperidone 10-20 mg qds po/sl (Motilium - tb 10 mg)
Ocluzie gastro-intestinală	Ciclizina 100-150 mg./zi sc. - utilă în ocluzii înalte SAU Haloperidol 3-5 mg./zi sc. - util în ocluzii joase; +/- Dexametazona 8 mg./zi sc.	Levomepromazin 6,25-25 mg/24 h SA +/- Dexametazona 8 mg./zi sc
Frică/Anxietate (Greață anticipatorie)	Lorazepam 0,5-2 mg bd/tds po/sl	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd Levomepromazina 6,25-25 mg.po/sc seara
Greață la mișcare	Ciclizina 100-150 mg./zi sc, po	Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h

DCI PARICALCITOLUM

1. Indicații

Paricalcitolum este recomandat în:

1. BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar: cu iPTH crescut peste de două ori față de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei și/sau a carenței/deficienței de vitamină D [25(OH)D serică >30ng/mL, în cazul în care determinarea vitaminei D se poate realiza].

2. BCR stadiul 5 tratat prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului sever cu: iPTH seric persistent peste 500pg/mL (peste 7 x limita superioară a valorii normale a laboratorului*) care persistă sub tratament cu derivați activi neselectivi ai vitaminei D și optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).

*) Acest criteriu nu se aplică bolnavilor ajunși în stadiul 5, care erau deja tratați cu paricalcitolum din stadiile anterioare.

3. Alegerea medicamentului pentru inițierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influențată de calcemie, fosfatemie și alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral și osos:

- la majoritatea pacienților care au indicație de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivații neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opțiune, din cauza costului mai redus;
- tratamentul poate fi inițiat cu derivați selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendință la hipercalcemie și hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

2. Tratament

Obiectivul tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus), calcemiei și fosfatemiei (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere:

1. BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă:

a. iPTH >500pg/mL: 2mg/zi sau 4mg x3/săptămână;

b. iPTH ≤500pg/mL: 1mg/zi sau 2mg x3/săptămână.

2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la ședința de hemodializă):

a. raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1mg/kg x 3/săptămână,

sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în mg) x 3 pe săptămână. Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (>500pg/mL sau >8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariției hipercalcemiei și hiperfosfatemiei;

3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:

a. raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1mg/kg x 3/săptămână,

sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în mg) x 3/săptămână.

Ajustarea dozei:

1. BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă, la 2-4 săptămâni interval în faza de inițiere a terapiei și, apoi, trimestrial în funcție de iPTH seric:

a. dacă scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei

- se menține aceeași doză;

b. dacă scade cu <30% - se crește doza cu 1mg/zi sau cu 2mg x 3/săptămână;

c. dacă scade cu >60% - se reduce doza cu 1mg/zi sau cu 2mg x 3/săptămână; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;

d. dacă scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum și se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni.

Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH crește din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).

2. BCR stadiul 5 dializă, în funcție de nivelul iPTH seric:

a. dacă scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei

- se menține aceeași doză;

b. dacă scade cu <30% - se crește doza cu 0,04mg/kg la fiecare administrare până se obține reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16mg x 3/săptămână;

c. dacă scade cu >60% - se reduce doza cu 0,04mg/kg la fiecare administrare;

d. dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (<200pg/mL) - se întrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă:

- a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;
- b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;
- c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului;
- d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele de referință normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (<200pg/mL);

b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului (>5,5mg/dL);

d. apar dovezi de boală osoasă dinamică sau intoxicație cu aluminiu;

e. absența răspunsului terapeutic definită prin:

i. persistența iPTH peste peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitolum și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

ii. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariției hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).

Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează și iPTH crește din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă:

a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

3. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

e. aluminemie - în cazul apariției semnelor de boală osoasă dinamică și la pacienții tratați prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfați semestrial.

3. Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 5 cod (A005E) a fost modificat și înlocuit potrivit anexei 1 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 1) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: CALCITRIOLUM

Indicații

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavii la care iPTH persistă peste limita țintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutrițional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 pg/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (\leq 4,6 mg/dL) și calcemie normale (\leq 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (\leq 5,5 mg/dL) și calcemie normale (\leq 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie < 20 mg/L sau între 20-60 mg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere:

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125-0,25 mg/zi pe cale orală;
2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la ședințele de hemodializă, în funcție de nivelul iPTH:
 - a. 1,5-4,5 mg/săptămână pentru iPTH 300-600 pg/mL;
 - b. 3-12 mg/săptămână pentru iPTH 600-1000 pg/mL;
 - c. 9-21 mg/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă este recomandată la 1-3 luni interval în funcție de iPTH seric: se face la 1-3 luni, în funcție de iPTH seric:
 - a. dacă iPTH scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
 - b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 25-30%;
 - c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25-30%;
 - d. dacă iPTH scade sub 40-70 pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.
2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2-4 săptămâni interval în funcție de iPTH seric:
 - a. dacă iPTH scade cu 30-60% - se menține aceeași doză;
 - b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 0,5-1 mg/ședința de hemodializă, fără a depăși doza de 4 mg la o administrare;
 - c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5-1 mg/ședința de hemodializă;
 - d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă când:
 - a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
 - b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
 - c. iPTH scade sub 40-70 pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
 - d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
2. în BCR stadiul 5 dializă când:
 - a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);
 - b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);
 - c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
 - d. aluminemia crește este peste 60 mg/L;
 - e. nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500-800 pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă:
 - a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
 - b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
 - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
2. în BCR stadiul 5 dializă:
 - a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale

terapii de întreținere și, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRAn și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: ALFACALCIDOLUM

Indicații

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita țintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutrițional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 ng/mL; 1,25 (OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie ($\leq 4,6$ mg/dL) și calcemie normale ($\leq 10,5$ mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie ($\leq 5,5$ mg/dL) și calcemie normale ($\leq 10,2$ mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie < 20 mg/L sau între 20-60 mg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere:

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă alfacalcidolum: 0,25-0,5 mg/zi pe cale orală, administrate în priză zilnică unică, seara la culcare;

2. în BCR stadiul 5 dializă - 0,25 mg/zi pe cale orală, de 3 ori/săptămână.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă se face la 1-3 luni, în funcție de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 25-30%;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25-30%;

d. dacă iPTH scade sub 40-70 pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2-4 săptămâni interval în funcție de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30-60% - se menține aceeași doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 1mg/săptămână, fără a depăși doza de 4 mg/ședința de hemodializă;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 1mg/săptămână;

d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu alpha-calcidol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);

b. fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);

c. iPTH scade sub 40-70 pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);

- b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);
- c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu alpha-calcidol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
- d. aluminemia crește este peste 60 mg/L;
- e. nu este obținut răspuns terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500-800 pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

- 1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă:
 - a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
 - b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
 - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
- 2. în BCR stadiul 5 dializă:
 - a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
 - b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
 - c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRAn și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;
 - d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu ifalcidolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: IMIGLUCERASUM

DEFINIȚIE: Boala Gaucher este o boală monogenică autozomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime numită beta-glucocerebrozidază, deficit datorat unor mutații la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerbrozidului, substanță de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină și oase.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

- 1. tip 1 - nonneuronopat
- 2. tip 2 - forma acută neuronopată
- 3. tip 3 - forma cronică neuronopată.

La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică. Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. În absența tratamentului, boala prezintă consecințe patologice ireversibile.

Sunt eligibili pentru includerea în tratament pacienții cu diagnostic cert de boală Gaucher. Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament pentru pacienții sub 18 ani - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

- 1. Retard de creștere
- 2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
- 3. Citopenie severă:
 - a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)
 - b. Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c. Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție

2. Boală osoasă simptomatică

3. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

2. Citopenie severă:

a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)

b. Trombocite < 60.000/mm³ sau

c. Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție

2. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

Tratamentul se aprobă numai pentru pacienții la care diagnosticul a fost confirmat specific (valori scăzute ale beta-glucoocerebrozidazei sub 1/3 din valoarea martor în cadrul testării).

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

Terapia de substituție enzimică

Tratamentul se face cu medicamentul Imiglucerasum care se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 60 U/kgcorp pentru tipul 1 de boală Gaucher și 100 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher. Pentru tipul 1 de boală Gaucher, în cazul în care boala are o evoluție mai puțin gravă sau în cazul în care a survenit o ameliorare notabilă sub tratament cu 60 U/kgcorp, doza se poate reduce la 30 U/kgcorp.

În cazul bolii Gaucher de tip I, formă ușoară până la moderată, tratamentul se poate face cu medicamentul Zavesca, numai în cazul pacienților care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică. Doza la adulți: 100 mg de trei ori pe zi, poate fi redusă la 100 mg o dată sau de două ori pe zi, din cauza diareei. Nu există experiență privind utilizarea Zavesca la pacienții sub 18 ani și peste 70 ani.

C. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit și/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepțional);

3. Absența unui răspuns terapeutic semnificativ după 12 luni de tratament (cu 60 U/kg corp la 2 săptămâni interval) este evidentă din lipsa de ameliorare sau chiar agravarea acelor semne clinice și parametri de laborator în baza cărora s-a indicat tratamentul:

a. splenomegalia;

b. hepatomegalia;

c. boala osoasă (clinic, radiografic, DEXA, RMN);

d. valoarea hemoglobinei (g/dl);

e. valoarea trombocitelor (mii/mm³).

D. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective:

D.1. La copii:

a. normalizarea hemoglobinei;

b. creșterea numărului trombocitelor peste valorile de risc pentru un sindrom hemoragipar;

c. regresia splenomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

d. regresia hepatomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

e. boala osoasă: dispariția crizelor și fracturilor osoase; atingerea masei osoase normale; creșterea densității minerale osoase - cortical și trabecular;

f. creșterea: reluarea ritmului de creștere normal; atingerea unei talii normale;

g. pubertate: normală;

h. calitatea vieții: net ameliorată.

D.2. La adult:

a. hemoglobina: > 11 g/dl (femei); > 12 g/dl (bărbați);

b. numărul trombocitelor:

b.1. la pacienții splenectomizați: normalizare;

b.2. la cei nesplenectomizați:

b.2.1. în cazul pacienților cu trombocitopenie moderată: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5-2 ori în decurs de 1 an și să se normalizeze în decurs de 2 ani;

b.2.2. în cazul pacienților cu trombocitopenie severă: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 ori în decurs de 1 an și să se normalizeze în decurs de 2 ani;

c. splenomegalia: dispariția disconfortului, durerii și hipersplenismului hematologic; reducerea cu aproximativ 50% a volumului după 2 ani și cu 60% la 5 ani;

d. hepatomegalia: dispariția disconfortului; reducerea volumului cu 1/3 în primii 2-3 ani și cu 40% la 5 ani;

e. boala osoasă: dispariția crizelor osoase și a osteonecrozei în 1-2 ani; dispariția sau ameliorarea netă a durerilor osoase și creșterea densității minerale osoase la nivel trabecular în 3-5

ani;

f. boala pulmonară: prevenirea dependenței de O₂ și a morții subite; ameliorarea HTP și a capacității de efort;

g. calitatea vieții: net ameliorată.

D.3. MONITORIZAREA PACIENȚILOR FĂRĂ TRATAMENT ENZIMATIC

1. La interval de 12 luni:

1.1. examen fizic;

1.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

1.3. hemoglobina;

1.4. trombocite;

1.5. chitotriozidaza.

2. La interval de 24 luni:

2.1. Evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

2.2. Evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 și T2), radiografic, DXA;

D.4. MONITORIZAREA PACIENȚILOR SUB TRATAMENT ENZIMATIC

1. Pacienți sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice nerealizate:

1.1. la interval de 3 luni:

1.1.1. examen fizic;

1.1.2. hemoglobina;

1.1.3. trombocite;

1.1.4. chitotriozidaza.

1.2. la interval de 12 luni:

1.2.1. examen fizic;

1.2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

1.2.3. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

1.2.4. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 și T2), radiografic, DXA.

2. Pacienți sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice realizate la 12-24 luni:

2.1. examen fizic;

2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

2.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;

2.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;

2.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

2.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 și T2), radiografic, DXA.

3. Pacienților sub tratament enzimatic la schimbarea dozei sau în prezența unei complicații clinice semnificative:

3.1. examen fizic;

3.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

3.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;

3.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;

3.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

3.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 și T2), radiografic, DXA.

NOTĂ:

1. La 12-24 luni se face evaluarea bolii pulmonare la pacienții cu presiune pulmonară normală, indiferent dacă sunt sau nu sub tratament enzimatic.

2. Ecografia trebuie să precizeze, în mod obligatoriu, volumul (în cmc) al ficatului și al splinei.

3. RMN trebuie interpretat de un același medic, special instruit în această patologie (cu încadrarea în clasa de severitate și stadii Dusseldorf).

DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

Indicații

Tratamentul deficitului absolut (ferritină serică < 100 ng/mL) sau funcțional de fier (ferritină serică > 100 ng/mL și saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienți cu Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), tratați sau nu cu agenți stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

Tratament

Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20-50% și a ferritinei serice între 200-500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 și 5 nedializați, dializați peritoneal sau transplantați, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcțional sau relativ de fier (ferritinemie mai mică de 200 ng/mL), se inițiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializați, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza inițială este de 100-200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5-10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale ședinței HD.

b. Doza de întreținere este în funcție de valorile hemoglobinei și ale ferritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

i. Dacă hemoglobina crește ≥ 11 g/dL sau cu 0,5-1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;

ii. Dacă hemoglobina crește ≥ 11 g/dL sau cu 0,5-1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispăre, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

iii. Dacă hemoglobina se menține sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispăre, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni și se începe administrarea de agenți stimulatori ai eritropoiezei.

iv. Dacă ferritina serică crește peste 500 micrograme/L și indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcțional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârșitul acestui interval, trebuie reevaluați parametrii metabolismului fierului.

v. Dacă ferritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L și indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4-1/2 din doza inițială.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare transferinei și ferritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreținere și apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

DCI AGALSIDASUM BETA

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- Renale: proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4-5);
- Cardiace: cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- Neurologice: acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- Gastrointestinale: crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- ORL: hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij
- Pulmonare: tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;

- Cutanate: angiokeratoame;
- Oculare: opacități corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vascula retinene;
- Osoase: osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- subiecți de sex masculin: nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.
- subiecți de sex feminin: nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.

3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry:

- bărbați (> 16 ani): după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;
- băieți: în prezența de manifestări semnificative*) sau la asimptomatici, după vârsta de 10-13 ani;

*) manifestări semnificative sunt considerate: acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

- subiecți de sex feminin (toate vârstele): monitorizare; se instituie terapia în prezența de manifestări semnificative*) sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

*) manifestări semnificative sunt considerate: acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT PRIN SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ FABRY

Tratamentul se face cu medicamentul agalsidasum beta care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depășească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

D. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA INIȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

Evaluare	Obiective, criteriile și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Proteinurie/ 24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic)	Inițial, la fiecare 6 luni*

	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*
	Monotorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/ frig Durere cronică/ acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24- 36 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24- 36 luni*
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24-36 luni

Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozi-tăți ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF- 36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT DE SUBSTITUTIE ENZIMATICĂ se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.

V. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ȘI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;

	severă	
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex.psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VI. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (A014E) a fost modificat și înlocuit potrivit anexei 2 din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, conform pct. 2 al art. I din același act normativ.

Anexa 2

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului
în boala Fabry
BOALA FABRY

FO nr. Aflat în evidență din

Număr dosar/

Pacient

Nume Prenume

Data nașterii CNP

Adresa

Telefon

Casa de Asigurări de Sănătate

Medic curant

Nume Prenume CNP

Parafa și semnătura

Specialitatea

Unitatea sanitară

1. Solicitare:

Inițială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază beta recomandată

2. Date clinice

Talia (cm)

Greutatea (Kg)

Data debutului clinic

Data confirmării diagnosticului

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare - valori/(valori de referință ale laboratorului

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutația identificată

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

3. Evaluarea renală

Data

Creatinina serică

Uree serică

Proteinurie

Creatininurie

Clearance creatininic

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data

Tensiunea arterială

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficiență cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigații/intervenții cardiace semnificative Da Nu

5. Evaluarea neurologică

Data

Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)

Toleranța la caldură/frig

Durere cronică/acută

Tratament antialgic

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Examinare imagistică cerebrală Da Nu

6. Evaluare ORL

Data

Hipoacuzie/Surditate Da Nu

Acufene Da Nu

Vertij Da Nu

Audiograma Da Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data

Dureri abdominale Da Nu

Diaree Da Nu

8. Evaluare dermatologică

Data

Angiokeratoame (prezență, evoluție)

9. Evaluare respiratorie

Data

Tuse Da Nu

Sindrom de obstrucție bronșică Da Nu

Spirometrie Da Nu

10. Evaluare oftalmologică

Data

Acuitate vizuală Da Nu

Oftalmoscopie Da Nu

Ex. biomicroscopic Da Nu

11. Durere/calitatea vieții (chestionare)

Data completării

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază beta (până la data actualei evaluări)

13. Alte afecțiuni (în afară de boala Fabry)

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Agalzidază beta

Doza recomandată: 1 mg/kg.corp, la fiecare 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZĂ BETA a 35 mg pentru perioada recomandată.

16. Alte observații referitoare la tratament

Semnătura

și

parafa

medicului

curant

CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul, CNP, domiciliat în, telefon suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de, am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data

.....

DCI: INSULINUM LISPRO

Definiție - Humalog Mix25 este un analog premixat de insulina constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E. coli).

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

Doze și mod de administrare:

Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acțiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acțiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeași persoană. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog Mix este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

Retrascriptori: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

DCI: INSULINUM ASPART

Definiție - NovoRapid este un analog de insulină cu acțiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina apart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

Doze și mod de administrare:

Doza de NovoRapid este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asocieră cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi. În mod obișnuit, necesarul individual de insulină pentru adulți și copii este de 0,5-1,0 U/kg și zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50-70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită. NovoRapid are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10-20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3-5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează NovoRapid poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

DCI: INSULINUM LISPRO

Definiție - Humalog este un analog de insulină cu acțiune scurtă. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E. coli).

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Adulți, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea inițială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

Doze și mod de administrare:

Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

Humalog se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă

Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

DCI: INSULINUM ASPART

Definiție: NovoMix 30 este un analog premixat de insulina ce conține insulină aspart solubilă și protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant în *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

Criterii de includere

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Doze și mod de administrare:

NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun și 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi inițiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineață, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

Valoarea glicemiei pre-prandial		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	-2 U
4,4-6,1 mmol/l	80-110 mg/dL	0
6,2-7,8 mmol/l	111-140 mg/dL	+2 U
7,9-10 mmol/l	141-180 mg/dL	+4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+6 U

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea țintă HbA(1c).

La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici. Totuși există o experiență limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

NovoMix 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau pe rețeaua abdominală. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

NovoMix 30 poate fi utilizat la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Contraindicații - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de

scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina și alăptarea. Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici o diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenția de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie inițiat cu atenție prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

DCI: TIAZOLINDIONE

Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum și Pioglitazonum

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este $\geq 7\%$, deși măsurile de respectare a stilului de viață au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni

Insulinorezistența importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- CA (circumferința abdominală) $> 94 \text{ cm}$ la bărbați și $> 80 \text{ cm}$ la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doză maximă tolerată (valoarea HbA1c $\geq 7\%$)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c $\geq 7\%$).

3. În terapie orală triplă

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c $\geq 7\%$.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este $\geq 7\%$, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei (HbA1c $< 7\%$), după 3 luni doza se poate crește la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15-30 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c $< 7\%$), doza se poate crește la 45 mg/zi.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1-3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului

2. insuficiență cardiacă NYHA I-IV

3. insuficiență hepatică

4. afecțiuni hepatice active cu transaminaze > 2,5 x valorile normale

5. sarcină și alăptare

6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiposmolară

V. Precauții

Boala cardiacă ischemică

Rosiglitazona impune prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând crește riscul de accidente coronariene acute.

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

TZD (tiazolindionele) pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime și se va urmări retenția de lichide.

Monitorizarea funcției hepatice

La toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu TZD și ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare

Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

Creșterea greutatei corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia: Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia

La pacienții cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcție de doză și este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Tulburări osoase: incidență crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin tratați cu tiazolindione.

Altele

La pacientele cu anovulație, datorită scăderii rezistenței la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulației, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienții dializați. Comprimatele AVANDIA ȘI ACTOS conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Pct. VIII de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr 15 cod (A020E): DCI TIAZOLINDIONE a fost modificat potrivit anexei 1 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform pct. 1 al art. I din același act normativ.

DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze și mod de administrare

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

Modul și durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.

III. Contraindicații

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

IV. Atenționări și precauții speciale

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă.

Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului.

Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacții adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau medici cu competență/atestat în diabet și/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16, cod (A021E) a fost modificat și înlocuit potrivit anexei 2 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 2) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: SITAGLIPTINUM

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menționate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât și în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absența efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienților cu DZ tip 2 și boala coronariană sau insuficiența cardiacă.

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agoniști PPAR γ când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

Punctul I Criterii de includere în tratamentul specific din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 17, cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 1 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 1 al art. I din același act normativ.

II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR γ , iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie a-jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA $_{1c}$ la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametri lipidici), parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale - Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral - În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienți cu insuficiență renală - Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptină la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] \geq 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.

4. Pacienți cu insuficiență hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5. Copii și adolescenți - Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandați la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

6. Sarcina și alăptarea - Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;

- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Medici prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Pct. VIII de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr 17 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM a fost modificat potrivit anexei 2 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: INSULINUM DETEMIR

Levemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) conține 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internațională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că, controlul glicemic [HbA $_{1c}$] cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind

asociat cu o creștere în greutate mai mică.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulți, adolescenți și copiii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi inițiat cu o doză de 10 U sau 0,1-0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile pacientului. Pe baza rezultatelor obținute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

Valorile medii autodeterminate ale glicemiei a-jeun	Ajustarea dozei de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2
Pentru o singura determinare a glicemiei	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-4

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injecție la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza și nivelul absorbției insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injecție trebuie schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulină detemir sau la oricare dintre excipienți

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.
2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulină aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii și alăptării.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

DCI: INSULINUM GLARGINE

Insulina glargin (Lantus(R)) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conține insulina glargin 100 Unități (echivalent cu 3,64 mg insulină).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi.

2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea și siguranța Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendință la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianța pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare și toți ceilalți factori relevanți.

4. Nu există diferențe relevante clinic ale concentrației plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiași regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecție la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acțiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. Dozele și momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulină și a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezenței concomitente și a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidențiat două modalități practice și eficiente de ajustare a dozei și anume:

- Algoritmul Treat-To-Target: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează săptămânal în funcție de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obținerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul atașat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei de Lantus (R)
> 180 mg/dL	+8 UI
140-180 mg/dL	+6 UI
120-140 mg/dL	+4 UI

100-120 mg/dL

+2 UI

- Algoritmul LANMET: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulina glargina (+2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conține o insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conține Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală și ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulină cu acțiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienții care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20-30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puțin parțial, prin creșterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca și în cazul altor analogi de insulină, pacienții care necesită doze mari de insulină datorită prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă.

Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa în cursul sarcinii și alăptării.

VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puțin de așteptat o hipoglicemie nocturnă și mai mult de așteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei)

Reacții la locul injectării - Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescripitori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați.

DCI: COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Competact este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformina.

III. Contraindicații

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
 - Deshidratare
 - Infecție severă
 - Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică: acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

2. Funcția renală: deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală

- cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale și la persoanele vârstnice

3. Intervenția chirurgicală: Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, și de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod: Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast care conțin iod, în cadrul investigațiilor radiologice, poate determina insuficiență renală. De aceea, datorită substanței active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, și nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este normală.

5. Retenția de lichide și insuficiența cardiacă: pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Deoarece insulina și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

6. Monitorizarea funcției hepatice: se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 x limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 x limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Creșterea în greutate: În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.

8. Hipoglicemia: Pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

9. Tulburările oculare: S-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

10. Ovarele polichistice: Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației.

11. Altele: Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

VI. Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (creștere în greutate) tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

DCI: COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)

Abrogat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 21 cod (A026E); DCI: COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN) a fost abrogat de pct. 21 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)

Abrogat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 22 cod (A027E); DCI: COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM) a fost abrogat de pct. 21 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

Punctul I Criterii de includere în tratamentul specific din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A028E); DCI EXENATIDUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 2 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 2 al art. I din același act normativ.

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDUM trebuie inițiat cu 5 mg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 mg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 mg BID nu sunt recomandate.

EXENATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDUM nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30-50 ml/min), creșterea dozei de la 5 mg la 10 mg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA
3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.
4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide
5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie
6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.
7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.
8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescripatori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Pct. VIII de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A028E): DCI EXENATIDUM a fost modificat potrivit anexei 3 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform pct. 3 al art. I din același act normativ.

DCI: INSULINUM LISPRO

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Humalog NPL este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.
2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.
3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.
4. Humalog NPL are un profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog NPL este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemia.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

DCI: ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiție

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, alfa-glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate țesuturile indivizilor afectați. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvența este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe și severitatea evoluției.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluție infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficiență cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta și după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescență (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a șasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esențial, musculatura scheletică, de obicei fără suferință cardiacă. Evoluția este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârsta mai mică), conducând la invaliditate și - prin afectare musculară proximală - la insuficiență respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice și în ficat în forma generalizată și este mai redusă și limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice și specifice.

Criteriile nespecifice:

- clinic:

- pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% și respectiv 62% dintre pacienți), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

- pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% și respectiv 8% dintre pacienți, cu debut între 1-15 ani);

- pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia și macroglosia (raportate la: 100%; 4% și respectiv 4% dintre pacienți), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;

- Ecocardiografie; EKG;

- ecografie hepatică (volum hepatic);
- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibil);
- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;
- biopsia musculară: conținut crescut de glicogen.

Criterii specifice

- enzimatic: dozarea alfa-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaști, țesut muscular). Valoarea acesteia la pacienții cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea marilor;

- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei alfa-glucozidazei (localizată pe 17 q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituție enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

- pacienți simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în țara noastră, se stabilește prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;
- enzime musculare;
- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;
- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);
- chestionare de autoevaluare a calității vieții (la vârsta la care este posibil sau prin informații furnizate de părinți).

Singurul pacient din țara noastră cu glicogenoză tip II (late-onset), diagnosticat specific, este monitorizat în Centrul de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj.

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepțional semnalat);
- lipsa de complianță la tratament.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă.

DCI: RIMONABANTUM

Abrogat.

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției 26 cod (A031E); DCI: RIMONABANTUM a fost abrogat de pct. 21 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat definește o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (OMS-1999).

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

Diabet Zaharat tip 1

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - autoimun - idiopatic |
|---|

Diabet Zaharat tip 2

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - cu predominanța insulinorezistenței asociată cu deficit relativ de |
|--|

insulină - cu predominanța deficitului secretor asociat cu insulinorezistență
Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare)
Diabet Gestational (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI

Stadii evolutive	Normoglicemie	Hiperglicemie			
		Alterarea toleranței la gluc. Glicemie bazală modificată	Diabet zaharat		
Tipuri de diabet	Glicoreglare normală		Nu necesită insulină	Necesită insulină pentru control	Necesită insulină pentru supraviețuire
DZ tip 1	←				→
DZ tip 2	←				→
Alte tipuri specifice	←				→
Diabet gestațional	←				→

Întreaga lume se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor criteriile cele mai avantajoase din punct de vedere financiar și care păstrează în același timp calitatea îngrijirii persoanelor cu diabet zaharat (DZ). Deoarece insulina este utilizată în tratamentul ambelor tipuri de DZ, în cuprinsul protocolului se fac referințe la utilizarea insulinei atât în DZ de tip 2, cât și în DZ de tip 1.

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest

caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale.

Protocolul sugerează modalități generale de abordare terapeutică (farmacologice și nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum și pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Țintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile IDF, ADA și EASD. Aplicarea lor va fi însă individualizată în funcție de situația clinică, vârstă, prezența comorbidităților și de speranța de viață.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viață.

Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia și efortul fizic.

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, ca unică modalitate terapeutică, doar la pacienții cu forme ușoare de DZ (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice).

Tratamentul farmacologic

Antidiabetice orale:

- în monoterapie

- în terapie combinată

Insulinoterapia

Antidiabeticele orale

1. Monoterapie

Biguanidele sunt prima opțiune terapeutică, de la dg. DZ.

În cazul în care pacientul prezintă intoleranță la biguanide și are $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ se indica monoterapie cu sulfonilureice.

Inițial dozele de biguanide vor fi mici, cu posibilitatea creșterii ulterioare, în funcție de toleranță și răspuns.

Eficiența tratamentului se evaluează la 1-3 luni.

Dacă nu se obțin țintele terapeutice, în condițiile complianței la tratament și regim alimentar, se poate trece la terapie combinată. În privința acesteia, prima opțiune este un sulfonilureic.

2. Terapia orală combinată

Se instituie când:

a. monoterapia orală este inefficientă

b. la pacienți cu DZ tip 2 nou descoperit, cu glicemie a jeun $\geq 240 \text{ mg/dL}$, dar $< 300 \text{ mg/dL}$ (corpi cetonici urinari absenți) și/sau $HbA1c \geq 9,0\%$ dar $< 10,5\%$:

- $BMI \geq 25 \text{ Kg/m}^2$:

biguanide asociate cu sulfonilureice sau tiazolidindione. Dozele vor fi titrate, în funcție de răspunsul glicemic, eventual până la atingerea dozelor "maximale".

În cazul în care, sub tratament cu doze maximale în terapie combinată dubla, țintele glicemice nu pot fi atinse sau menținute (la pacient compliant), este indicată instituirea insulinoterapiei sau asocierea tripla de ADO.

- $BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$:

dacă simptomatologia nu este pregnantă, se poate institui tratamentul combinat: Sulfonilureic + biguanid până la atingerea dozelor maximale.

Dacă simptomatologia hiperglicemică este pregnantă (sete, poliurie) și se însoțește de scădere ponderală, se poate opta pentru insulinoterapie (de preferat, dar nu obligator, insulină rapidă în trei prize, inițial). Ulterior, pe parcursul spitalizării tratamentul se poate individualiza prin adoptarea schemei de tratament cu insulină care servește cel mai bine sănătatea și calitatea vieții pacientului, sau se poate tenta farmacoterapia orală, dacă sunt premise de succes.

În funcție de comorbidități, contraindicații sau intoleranță la ADO, se poate opta de la început pentru tratament cu insulină.

c. glicemia a jeun $\geq 300 \text{ mg/dL}$ și/sau $HbA1c \geq 10,5\%$. În această situație de obicei spitalizarea este necesară și, cel puțin inițial, se impune tratamentul cu insulină. În funcție de evoluția ulterioară (echilibrare metabolică rapidă, necesar de insulină în scădere) se poate încerca înlocuirea insulinoterapiei cu farmacoterapie orală.

3. Insulinoterapia

Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienții cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcției beta-celulare. Ulterior, funcția beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecință, mai devreme sau mai târziu, un procent important al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulinonecesitanți.

În funcție de anumite stări sau comorbidități, insulinoterapia este indicată în:

- sarcină și lactație, intervenții chirurgicale, boli hepatice sau renale într-o fază evolutivă avansată, stări acute severe.

- pacienții care nu tolerează ADO sau au contraindicații la ADO

- la pacienții cu terapie orală în doze maximale care, în pofida complianței la tratament, nu pot atinge țintele terapeutice.

- la pacienții cu DZ tip 2 nou descoperit cu glicemia a jeun ≥ 300 mg/dL și/sau HbA1c $> 10,5\%$.
- la pacienții care, în lipsa altor comorbidități, prezintă scădere ponderală progresivă.
- când medicul curant consideră oportun acest lucru

Inițierea insulinoterapiei

Opțiunile obișnuite sunt:

- insulină bazală: se folosește insulina intermediară sau cu durată de acțiune prelungită (24 ore)
- insulină bifazică.
- asociere de insulină bazală cu insulină prandială (cu acțiune rapidă sau scurtă)

La pacienții cu insuficiență secundară a terapiei cu ADO, de obicei vârstnici, schema cea mai des utilizată constă în insulină bazală (insulină intermediară sau insulină cu durată lungă de acțiune) administrată la culcare (8-10 unități inițial) asociată cu ADO în cursul zilei. Dozele de insulină se titrează pentru obținerea unei glicemii a jeun < 110 mg/dL în sângele capilar sau < 125 mg/dL în plasma venoasă.

În cazul în care pacientul nu are o secreție suficientă de insulină endogenă pentru a menține euglicemia în cursul zilei, se trece la tratament cu 2 injecții pe zi de insulină intermediară bazală sau premixată (bifazică) sau la o schemă cu injecții multiple de insulină.

Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranță de viață, de comorbidități, de posibilitățile pacientului de automonitorizare și control.

ȚINTELE GLICEMICE

IDF	Risc scăzut	Risc arterial	Risc microvascular
HbA1c		$\leq 6,5\%$	$> 6,5\%$
Glicemia a jeun și preprandial: (plasma venoasă) mg/dl		< 110	≥ 110
Glicemia în sânge Capilar (mg/dl) a jeun:		< 100	≥ 100
postprandial:		< 135	≥ 135
ADA			
HbA1c (similar DCCT):		$< 7,0\%$	
Glicemie capilară preprandială:		90-130 mg/dl	
Glicemie capilară postprandială:		< 180 mg/dl	

RECOMANDĂRI

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse.
4. La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport eficiență-cost cât mai bun.
5. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.
6. De regulă, tratamentul DZ tip 2 trebuie început cu metformin.
7. Tripla asociere de ADO se va folosi doar în cazuri bine selectate, preferându-se introducerea, în caz de eșec al dublei asocieri de ADO, precoce a insulinoterapiei.
8. Beneficiile specifice ale sulfonilureicelor se datorează și altor efecte, independente de puterea lor hipoglicemiantă. Deoarece hipoglicemia este mai puțin frecventă în cursul tratamentului cu gliquidona, glipizid, gliclazid sau glimepirid (comparativ cu tratamentul cu glibenclamid), acestea prezintă un avantaj terapeutic la pacienții vârstnici, vulnerabili la hipoglicemie, cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinină > 60 mg/dl) și cu risc cardiovascular crescut (nu împiedică precondiționarea ischemică).

9. Gliquidona, fiind lipsită de eliminare renală, și glipizida pot fi administrate la pacienții cu insuficiență renală cronică moderată.

10. Tratamentul cu sulfonilureice va fi nuanțat în funcție de situațiile în care preparate specifice oferă anumite avantaje terapeutice. Dacă criteriul efectului hipoglicemiant este determinant în alegerea sulfonilureicului, atunci se va opta pentru preparatul care, la aceeași potență, are prețul cel mai redus.

11. Repaglinida, fiind un regulator al glicemiei postprandiale, este indicat la persoanele cu HbA1c < 8.5% - 9,0% deoarece la această categorie de pacienți hiperglicemia postprandială este principalul contributor la creșterea HbA1c. În cadrul acestei categorii vor fi selectați cei la care modul de viață nu le permite un număr fix de mese zilnice și un orar regulat al lor.

12. Tiazolidindionele (TZD): în monoterapie pot fi administrate în terapia persoanelor cu DZ tip 2, supraponderali, cu stigmatele sindromului metabolic, care au intoleranță la biguanide (sau contraindicații) și la care nu există contraindicații pentru TZD. De asemenea, pot fi administrate în asociere cu biguanide dacă monoterapia cu biguanide nu duce la atingerea țintelor terapeutice, în cazurile indicate. Prezentăm protocol separat.

13. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) ameliorează controlul glicemic prin medierea creșterii valorilor hormonilor endogeni activi. Hormonii endogeni, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (PIG), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și PIG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și PIG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii endogeni în metaboliți inactivi. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 împiedică hidroliza hormonilor endogeni de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatiche ale formelor active de PGL-1 și PIG. Prin creșterea valorilor hormonilor endogeni activi, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A(1c)(HbA(1c)) și scăderea glicemiei a jeun și postprandiale. Prezentăm protocol separat.

14. Exenatida este un mimetic al incretinei care manifestă câteva acțiuni antihyperglicemice ale peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a demonstrat că exenatida activează în vitro receptorul uman GLP-1 mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare. Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina, nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformină, ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinotrop dependent de glucoză. Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat crescută în diabetul tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând, astfel, rata cu care apare în circulație glucoza derivată din alimentele ingerate. Prezentăm protocol separat.

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este nefiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât și datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează conveniența și complianța la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltate și lansate analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune duală).

Analogii de insulină cu acțiune rapidă (Humalog, NovoRapid, Apidra), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă și nocturnă).

Analogii de insulină bazală (Lantus, Levemir) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinele umane bazale. Ambii analogi bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina Levemir, avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

Analogii premixați de insulină, cu acțiune duală (Humalog Mix 25,50 și NovoMix 30) conțin atât analogul rapid (lispro și respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25,50 și respectiv 30% alături de insulina cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro și respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația maximă atinsă rapid, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Și acești analogi premixați pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

Schimbarea tratamentului insulinic cu insulină umană cu analog de insulină se face de către medicul diabetolog și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

1. Orice persoană cu diabet zaharat la care echilibrul metabolic nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei compliance crescute la tratament.
2. Variabilitate glicemică crescută în pofida unui stil de viață adecvat și constant.
3. Hipoglicemii recurente sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic).
4. Stil de viață activ, neregulat: copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă

1. Copii, adolescenți: NovoRapid de la ≥ 2 ani, Humalog, Lantus, Levemir de la ≥ 6 ani, Humalog NPL ≥ 12 ani În cazul în care este preferată mixtura de analog, NovoMix 30 ≥ 10 ani Humalog Mix 25, Humalog Mix%0 ≥ 12 ani
2. Sarcina: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25,50, Humalog NPL
3. Alăptare: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25,50, Humalog NPL NovoMix 30
4. Obezitate: Levemir
5. Insuficiență renală, insuficiență hepatică asociată: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25,50, Humalog NPL

ALTE RECOMANDĂRI

1. Eficiența terapiei va fi evaluată periodic, la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se întărește educația și se continuă etapa terapeutică.
2. Schemele terapeutice vor fi menținute numai dacă și demonstrează superioritatea (cost-eficiență, calitatea vieții).

Protocoale terapeutice pentru analogii de insulina cu acțiune rapidă

Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO (Humalog)

Humalog este un analog de insulină cu acțiune scurtă. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E. coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Adulți, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea inițială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.
2. Humalog se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului.

Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

3. Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemia.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice

potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART (NovoRapid)

NovoRapid este un analog de insulină cu acțiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina apart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de NovoRapid este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi. În mod obișnuit, necesarul individual de insulină pentru adulți și copii este de 0,5-1,0 U/kg și zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50-70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită.

2. NovoRapid are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

3. NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10-20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3-5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează NovoRapid poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA (Apidra(R))

Insulina glulizina (Apidra(R)) este un analog de insulina umană cu acțiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conține insulină glulizină 100 Unități (echivalent cu 3,49 mg).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina - Apidra(R)

Adulți cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Regimul de doze de Apidra trebuie ajustat individual.

2. Apidra(R) trebuie utilizat în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Apidra trebuie administrat cu puțin timp (0-15 min) înainte de masă sau imediat după masă.

4. Apidra trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

II. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

În timpul tratamentului cu insulina se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât și hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar și consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizină.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă. Modificări în ceea ce privește concentrația, marca (producătorul), tipul (normală, NPH, lentă etc.), și/sau metoda de fabricație pot determina modificări ale regimului de doze. Poate fi necesară și ajustarea tratamentului antidiabetic oral asociat.

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea insulinei glulizină la femeile gravide. Este necesară prudență atunci când medicamentul se prescrie la femei gravide. Este esențială monitorizarea atentă a glicemiei. Nu se cunoaște dacă insulina glulizină se excretă în laptele uman, dar, în general, insulina nu se elimină în laptele matern și nu se absoarbe după administrare orală. Mamele care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină și a dietei.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Apidra sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați.

Protocoale terapeutice pentru analogii premixați

Protocol terapeutic Humalog Mix25, Humalog Mix50

Humalog Mix25 este un analog premixat de insulina constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E. coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acțiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acțiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeași persoană. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog Mix este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

V. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutatei corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

Protocol terapeutic pentru INSULINA NovoMix 30

NovoMix 30 este un analog premixat de insulina ce conține insulină aspart solubilă și protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant în *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată

de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun și 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi inițiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

2. Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineață, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

Valoarea glicemiei pre-prandial		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	-2 U
4,4-6,1 mmol/l	80-110 mg/dL	0
6,2-7,8 mmol/l	111-140 mg/dL	+2 U
7,9-10 mmol/l	141-180 mg/dL	+4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+6 U

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea țintă HbA(1c).

3. La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

4. NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici. Totuși există o experiență limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

5. NovoMix 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

6. NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

7. Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

8. NovoMix 30 poate fi utilizat la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de

scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina și alăptarea. Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici o diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenția de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie inițiat cu atenție prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

Protocoale terapeutice pentru analogii bazali de insulină

Protocol terapeutic pentru INSULINA GLARGIN (LANTUS(R))

Insulina glargin (Lantus(R)) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conține insulină glargin 100 Unități (echivalent cu 3,64 mg insulină).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glargina

Adulți, adolescenți și copiii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi.

2. La copiii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea și siguranța Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendință la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianța pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare și toți ceilalți factori relevanți.

4. Nu există diferențe relevante clinic ale concentrației plasmatică a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiași regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecție la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acțiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. Dozele și momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulină și a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezentei concomitente și a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidențiat două modalități practice și eficiente de ajustare a dozei și anume:

- Algoritmul Treat-To-Target: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează săptămânal în funcție de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obținerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul atașat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei de Lantus(R)
--	------------------------------

> 180 mg/dL	+8 UI
140-180 mg/dL	+6 UI
120-140 mg/dL	+4 UI
100-120 mg/dL	+2 UI

- Algoritmul LANMET: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulina glargina (+2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conține o insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conține Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală și ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulină cu acțiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienții care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20-30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puțin parțial, prin creșterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca și în cazul altor analogi de insulină, pacienții care necesită doze mari de insulină datorită prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă.

Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puțin de așteptat o hipoglicemie nocturnă și mai mult de așteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei)

Reacții la locul injectării. Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați.

Protocol terapeutic pentru INSULINA DETEMIR (LEVEMIR)

Levemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) conține 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internațională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienții cu diabet zaharat

de tip 2 tratați cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că, controlul glicemic (HbA(1c)) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creștere în greutate mai mică.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi inițiat cu o doză de 10 U sau 0,1-0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile pacientului. Pe baza rezultatelor obținute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

Valorile medii autodeterminate ale glicemiei a jeun	Ajustarea dozei de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2
Pentru o singură determinare a glicemiei	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-4

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza și nivelul absorbției insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulină aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii și alăptării.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

Protocol Terapeutic Humalog NPL

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Humalog NPL este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Humalog NPL are un profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog NPL este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

PROTOCOALE TERAPEUTICE TIAZOLINDIONE

Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum și Pioglitazonum

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este $\geq 7\%$, deși măsurile de respectare a stilului de viață au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni

Insulinorezistența importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- CA (circumferința abdominală) $> 94 \text{ cm}$ la bărbați și $> 80 \text{ cm}$ la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c $\geq 7\%$)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c $\geq 7\%$).

3. În terapie orală triplă

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c $\geq 7\%$.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este $\geq 7\%$, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei (HbA1c $< 7\%$), după 3 luni doza se poate crește la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15-30 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c $< 7\%$), doza se poate crește la 45 mg/zi.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului
2. insuficiență cardiacă NYHA I-IV
3. insuficiență hepatică
4. afecțiuni hepatice active cu transaminaze $> 2,5$ x valorile normale
5. sarcină și alăptare
6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiposmolară

V. Precauții

Boala cardiacă ischemică. Rosiglitazona impune prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând crește riscul de accidente coronariene acute.

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă TZD (tiazolindionele) pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime și se va urmări retenția de lichide.

Monitorizarea funcției hepatice. La toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înainte începerii tratamentului cu TZD și ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare. Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

Creșterea greutatei corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia. La pacienții cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcție de doză și este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Tulburări osoase: incidență crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin tratați cu tiazolindione.

Altele. La pacientele cu anovulație, datorită scăderii rezistenței la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulației, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienții dializați. Comprimatele AVANDIA ȘI ACTOS conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Pct. VIII de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT, de la Protocoale terapeutice pentru TIAZOLINDIONE a fost modificat potrivit anexei 4 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform pct. 4 al art. I din același act normativ.

Protocol terapeutic pentru AVANDAMET

Substanța activă: fiecare comprimat conține rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) și clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienților supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;
- în terapie orală triplă cu derivați de sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină și un derivat de sulfoniluree.

II. Doze și mod de administrare

Doza uzuală inițială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienții tratați cu metformină și sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi inițiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică.

- Pacienții care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazona și metformina deja administrate.
Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu administrarea metforminei.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

AVANDAMET este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadii NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- afecțiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:
 - insuficiență cardiacă sau respiratorie
 - infarct miocardic recent
 - șoc
- insuficiență hepatică
- intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică
- insuficiență renală sau disfuncție renală, de exemplu valori ale creatininemiei > 135 mmol/l la bărbați și > 110 mmol/l la femei și/sau clearance al creatininei < 70 ml/min
- afecțiuni acute care au potențialul de a altera funcția renală, cum sunt:
 - deshidratare
 - infecție severă
 - șoc
 - administrare intravasculară a substanțelor de contrast iodate
- alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică. Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

2. Funcția renală. Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin de două sau patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininemiei

3. Intervenții chirurgicale Deoarece AVANDAMET conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenții chirurgicale programate cu anestezie generală și, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

4. Administrarea substanțelor de contrast iodate. Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficiență renală. Astfel, datorită substanțelor active, metformina, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului și nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcția renală a fost reevaluată și în cazul în care aceasta rămâne normală.

5. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă. Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semne sau simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar și cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutatei corporale și insuficiența cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creșterea riscului de retenție hidrică și insuficiență cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creșterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulină, dar și cu o sulfoniluree.

6. Cardiopatia ischemică. Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea

rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

7. Monitorizarea funcției hepatice. La toți pacienții, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET și ulterior, periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienți apar simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt greață ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcție de examenul clinic, în așteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

8. Tulburări oculare. Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

9. Creșterea greutateii corporale. În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă - s-a observat creștere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

10. Anemia. Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

11. Hipoglicemia. Pacienții cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creșterea monitorizării pacientului și reducerea dozei medicamentului asociat.

12. Tulburări osoase. Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Alte precauții. Ca urmare a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină, este posibilă reluarea ovulației. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariție a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conțin lactoză nu trebuie utilizate de pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

VI. Reacții adverse

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacții adverse asociate cu metformina: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metalic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

Protocol terapeutic pentru AVAGLIM

Substanța activă: fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg și glimepiridă 4 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obține un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, și pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

II. Doze și mod de administrare

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de inițierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariție a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puțin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrice.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată și să ajusteze doza de glimepiridă în funcție de necesități.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- insuficiență hepatică
- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformina, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

2. Hipoglicemia. Pacienții tratați cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei dependente de doză.

3. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizați în privința semnelor și simptomelor de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea în greutate și insuficiența cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

4. Asocierea cu insulină. În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

5. Cardiopatia ischemică. Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

6. Monitorizarea funcției hepatice. În cazul tuturor pacienților, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM și apoi periodic, conform raționamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienții care prezintă valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecțiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se mențin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Tulburări oculare. După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

8. Pacienții cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză. Ca urmare a creșterii sensibilității la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistența la insulină.

10. Creșterea în greutate. În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidențiat creșterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

11. Monitorizarea hematologică. Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienților care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariție a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor și trombocitelor).

12. Tulburări osoase Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Intoleranța la lactoză. Deoarece comprimatele AVAGLIM conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

14. Sarcina și alăptarea. Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim.

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacții adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

Protocol terapeutic pentru COMPETACT

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Competact este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformina.

III. Contraindicații

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
 - Deshidratare
 - Infecție severă
 - Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică: acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

2. Funcția renală: deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală

- cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale și la persoanele vârstnice

3. Intervenția chirurgicală: Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală la alegerea pacientului, cu aneestezie generală, și de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod: Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast care conțin iod, în cadrul investigațiilor radiologice, poate determina insuficiență renală. De aceea, datorită substanței active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, și nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este normală.

5. Retenția de lichide și insuficiența cardiacă: pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Deoarece insulina și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

6. Monitorizarea funcției hepatice: se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 x limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 x limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Creșterea în greutate: În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.

8. Hipoglicemia: Pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

9. Tulburările oculare: S-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

10. Ovarele polichistice: Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației.

11. Altele: Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

VI. Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (creștere în greutate) tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Pct. VIII de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT, de la Protocol terapeutic pentru COMPETACT a fost modificat potrivit anexei 4 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform pct. 4 al art. I din același act normativ.

Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4)

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menționate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât și în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absența efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienților cu DZ tip 2 și boală coronariană sau insuficiență cardiacă.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agoniști PPAR γ când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

Punctul I. Criterii de includere în tratamentul specific din Protocolul terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4) din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E): PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT se modifică și se înlocuiește potrivit pct. 1 al anexei 3 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 3 al art. I din același act normativ.

II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR(ă), iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie a jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametri lipidici), parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale. Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.
2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.
3. Pacienți cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] \geq 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.
4. Pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.
5. Copii și adolescenți. Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.
6. Sarcina și alăptarea. Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Pct. VIII de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT, de la Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4) a fost modificat potrivit anexei 4 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform pct. 4 al art. I din același act normativ.

DCI: SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie combinată, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Saxagliptina nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Retratament. decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocolul DCI: Saxagliptinum de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut la pct. 3 al anexei 3 din același act normativ.

DCI: DAPAGLIFOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic
tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulina, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemizante menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală. Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatică a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ sau $\text{RFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 mp}$, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiența hepatică. Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocolul DCI: Dapagliflozinum de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E): PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut la pct. 3 al anexei 3 din același act normativ.

DCI: COMBINAȚII(SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combi-nația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree -terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ (tiazolindionă)-terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combi-nația (sitagliptina+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combi-nația (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combi-nația (sitagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere

abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocolul DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM) de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E): PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut la pct. 3 al anexei 3 din același act normativ.

DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5mg/1000mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinatia (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

Doza din combinația (saxagliptina+metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (saxagliptina+metformin) nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatiche ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocolul DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5mg/1000mg) de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E): PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut la pct. 3 al anexei 3 din același act normativ.

Protocol terapeutic pentru Exenatida

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/ sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

Punctul I. Criterii de includere în tratamentul specific din Protocolul terapeutic pentru Exenatida din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E): PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT se modifică și se înlocuiește potrivit pct. 2 al anexei 3 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 3 al art. I din același act normativ.

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDA trebuie inițiat cu 5 mg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 mg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 mg BID nu sunt recomandate.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30-50 ml/min), creșterea dozei de la 5 mg la 10 mg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA

3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide.

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.

8. Injecția intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Pct. VIII de la protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT, de la Protocol terapeutic pentru EXENATIDA a fost modificat potrivit anexei 4 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform pct. 4 al art. I din același act normativ.

Tratamentul complicațiilor cronice

Complicațiile cronice microvasculare sunt specifice diabetului zaharat și apar ca urmare a expunerii îndelungate la hiperglicemie dar și a unor factori genetici recunoscuți. Aceste complicații includ retinopatia, nefropatia și neuropatia diabetică. Complicațiile microvasculare pot apărea atât la pacienții cu DZ 1 cât și la cei cu DZ 2, deși aceștia au în principal, afectare macrovasculară, cauza principală de deces fiind infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Durata de evoluție a diabetului zaharat și nivelul controlului glicemic sunt elementele determinante în apariția și progresia complicațiilor cronice.

Protocol terapeutic pentru MILGAMMA N

Substanța activă: o capsulă moale conține benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Afecțiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecțiuni inflamatorii și dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică și alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel și altele. Se recomandă și în cazurile de convalescență prelungită și în geriatrie.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de o capsulă moale de 3-4 ori. În cazuri mai puțin severe și în cazul unei ameliorări semnificative se recomandă reducerea dozei la 1-2 capsule moi zilnic. Capsulele moi se administrează întregi, după mese, cu puțin lichid.

III. Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre componentii produsului.

Tumori maligne.

IV. Atenționări și precauții speciale

Utilizarea la pacienții cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B(12) poate agrava manifestările cutanate.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase. Dozele terapeutice de vitamină B(6) pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacțiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina și cicloserina.

Sarcina și alăptarea. Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamină B(6) în timpul sarcinii și alăptării nu determină reacții adverse. Datorită faptului că o capsulă moale Milgamma N conține de 90 mg se recomandă evitarea utilizării acestuia în sarcină și în timpul alăptării.

V. Reacții adverse

În cazuri izolate, pot să apară reacții de hipersensibilitate (erupții cutanate, urticarie, șoc). Datorită conținutului mare de glicerol pot să apară cefalee, iritație gastrică și diaree.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii în specialitatea diabet zaharat nutriție și boli metabolice și/sau medicii cu competență/atestat în diabet; continuarea se poate face și de către medicii de familie, în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Cap. VI PRESCRIPTORI din PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU COMBINAȚII (cod ATC: B03BA51 și A11DBN1) (Protocol terapeutic pentru MILGAMMA N) a fost modificat și completat potrivit anexei 3 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 3) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze și mod de administrare

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

Modul și durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.

III. Contraindicații

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

IV. Atenționări și precauții speciale

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă.

Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului.

Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacții adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopenii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau medici cu competență/atestat în diabet și/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM) a fost modificat și completat potrivit anexei 3 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 3) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

Protocol terapeutic Pregabalin (Lyrica)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Lyrica este indicată pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți.

II. Doze și mod de administrare

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenționări și precauții speciale

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei. Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei	Doza totală de pregabalin*)	Regimul de dozare
--------------------------	-----------------------------	-------------------

(CL (cr)) (ml/min)	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID sau TID
≥ 15 - < 30	25-50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doză unică**)

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize

*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

***) Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică.

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12-17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale.

IV. Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemice.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinelui de către femeile gravide.

Protocol terapeutic Sulodexid (Vessel Due F)

Sulodexidul prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării dependente de doză a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametri alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,

- TVP (tromboza venoasă profundă) și în prevenția recurenței trombozei,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nefatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP, eng. PAOD), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât și în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienței cronice venoase și ulcerelor ale picioarelor. Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârsta, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Vessel Due F) de 2 ori pe zi. Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Vessel Due F) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Vessel Due F și, după 15-20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Vessel Due F timp de 30-40 zile.

Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puțin de două ori pe an.

Posologia și frecvența administrării dozelor pot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Sulodexide-ul prezintă acțiune antitrombotică marcantă, atât la nivel arterial, cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este mult mai sigură.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului.

Diateză și boli hemoragice.

V. Reacții adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgie.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

Cap. VI PRESCRIPTORI din PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU SULODEXIDUM a fost modificat și completat potrivit anexei 3 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 3) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicație frecventă atât la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore (orice intervenție chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât și la cei cu afecțiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

I. Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervențiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrilor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicații tromboembolice.

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie:

a. după artroplastia de șold;

b. după artroplastia de genunchi;

c. după fracturi de șold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;

d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliți de medicul specialist;

e. în leziunile traumatiche izolate ale membrilor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alți factori de risc (evaluare individuală);

f. în chirurgia artroscopică, la pacienți cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate;

g. în chirurgia tumorală.

2. Pacienții oncologici supuși intervențiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum și pacienții neoplazici care au recurență de tromboembolie venoasă.

3. Pacienții cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

4. Alte situații: gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

II. Tratament (doze, perioada de tratament):

Tip HGMM	Indicații autorizate în trombo-profilaxie	Doze recomandate	Durata
Dalteparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare	Durata medie e de 5-7 zile; până când pacientul se poate mobiliza
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	5000 UI/zi	Durata medie e de 5-7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute	5000 UI/zi	Durata medie este de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată
Enoxaparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7-10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	40 mg/zi	Durata medie e de 7-10 zile;
	Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții imobilizați la pat datorită unor afecțiuni medicale acute, inclusiv	40 mg/zi	Minimum 6 zile și va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului

	insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, infecțiile severe și bolile reumatismale		
Nadroparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,3 ml/zi	Durata medie e de 7-10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,3 ml și/sau 0,4 ml și/sau 0,6 ml/zi în funcție de greutatea pacientului și de momentul operator	Durata medie e de 7-10 zile;
Reviparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7-14 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,6 ml/zi	Durata medie e de 7-14 zile;
Tinzaparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în ...	3500 UI/zi	Durata medie 7-10 zile

Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la 28-35 zile. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienții oncologici:

a. La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi până la 40 de zile după operație;

b. În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru minim 6 luni.

3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați

a. La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;

b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2-4 săptămâni minim).

4. Alte situații:

a. gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurentpatologie ginecologică - vezi Boala tromboembolică în sarcină și lehzuzie (www.ghidurclinice.ro)

b. Pentru pacienții cu tromboză venoasă profundă ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

III. Monitorizarea tratamentului

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite de urgență pacientul la medicul specialist.

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. stări hemoragice;

b. insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

V. Reluarea tratamentului

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

VI. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.

DCI CLOPIDOGRELUM

I. Criterii de includere

(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Pacienți cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiții patologice:

- Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienți care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcție de subtipul de accident vascular cerebral);
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut și un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puțin și boala coronariană documentată clinic și/sau boală arterială periferică documentată clinic - situație în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenție, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienți cu proceduri intervenționale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).

Mențiune: la pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:

- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidență B, clasa de recomandare*1);
- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină și clopidogrel (nivel de evidență C, clasa de recomandare*1)
- Pacienții cu alergii/intoleranță la aspirină

II. Tratament

(doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare astfel:

> în cazul tratamentului conservator 300 mg

> în cazul tratamentului intervențional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) inițial 600 mg urmată de doza de 150 mg/zi, în primele 7 zile - numai la pacienții cu risc hemoragic scăzut,

după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu ASS 75- 100 mg/zi în terapie unică;

- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:

> în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.

> în cazul opțiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienții cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS și trombolitice;

> iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150-300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (doar la pacienții cu risc hemoragic scăzut) și continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirina 75-100 mg/zi în terapie unică;

- În angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150-300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (numai la pacienții cu risc hemoragic scăzut) și continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă pe termen îndelungat cu aspirina 75-100 mg/zi în terapie unică;

La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doza de încărcare.

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurențe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja tratați cu acid acetyl-salicilic, sau cu intoleranță la aspirină, Clopidogrelul va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situația în care acești pacienți au comorbidități care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicație) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicație de revascularizare intervențională, se poate prescrie combinația între Clopidogrelul 75 mg și acid acetyl-salicilic 75-100 mg/zi.

Pacienții cu stenoze semnificative hemodinamice de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic și clopidogrel 75 mg/zi și imediat înainte de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doza de 75 mg.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81-325 mg zilnic) și clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

III. Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

IV. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

V. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 29, cod (B016I) a fost modificat și completat potrivit anexei 5 din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, conform pct. 5 al art. I din același act normativ.

DCI: EPOETINUM BETA

Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20-50% și a ferritinei serice între 200-500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- c. dacă Hb crește cu 0,5-1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1-3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10⁹/L) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocanți anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE

- În prevenția primară singurul antitrombotic recomandat, numai la femei în vârstă de peste 45 de ani care nu au risc crescut de hemoragie cerebrală și au o toleranță bună gastrointestinală, este acid acetil salicilic cu doze cuprinse între 100-300 mg/zi. Ea este contraindicată la bărbați peste 45 de ani datorită riscului de AVC hemoragice.

- Se recomandă de asemenea acid acetil salicilic în doze antigregante la pacienții cu fibrilație atrială în vârstă de peste 65 de ani, dacă nu au indicație de anticoagulant oral sau anticoagularea orală este contraindicată

- În prevenția secundară se recomandă ca toți acienții care au avut un AIT sau AVC ischemic constituit să primească tratament antitrombotic (clasa I nivel A)

- Tratamentul antitrombotic este antiagregant sau anticoagulant în funcție de afecțiunea de bază

a) tratamentul anticoagulant oral (cu INR 2.0-3.0) este recomandat pentru AVC cardioembolic asociat cu fibrilație atrială sau nu

b) tratamentul anticoagulant oral după un AVC ischemic noncardioembolic este recomandat în următoarele situații specifice:

● ateroame de crosă aortică, aneurisme fusiforme de arteră bazilară, disecții de artere cervicale, prezența foramenului ovale patent asociat fie cu tromboză de vene profunde fie cu aneurisme de sept atrial (indicație clasa IV și bună practică clinică)

● în situațiile de mai sus dacă anticoagularea orală este contraindicată se recomandă asocierea de acid acetil salicilic în doză mică cu dipiridamol cu eliberare prelungită (AGGRENOX) (indicație clasa IV și bună practică clinică)

c) în toate situațiile în care nu este indicată anticoagularea orală, este indicată terapia antiagregantă plachetară (evidență nivel I clasa A):

● acid acetil salicilic 75-325 mg/zi sau

● atunci când este disponibilă, poate fi prescrisă ca medicație de primă alegere pentru reducerea riscului de recurență a accidentului vascular cerebral combinația (acid acetil salicilic 50 mg + dipiridamol ER 200) x 2/zi (evidente nivel I clasa A) sau

● clopidogrel 75 mg/zi

- la pacienții cu scor de risc vascular crescut (cu dovezi de afectare vasculară în teritoriul cerebral și cel puțin un alt teritoriu vascular noncerebral) indicația de primă intenție este de clopidogrel 75 mg/zi

■ în cazul unei recurențe vasculare (cerebrale sau nu) sub tratament cu acid acetil salicilic se recomandă clopidogrel 75 mg/zi

- la pacienții care au angină instabilă sau IMA non Q în ultimul an asociat cu AVC ischemic se recomandă asociere acid acetil salicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen îndelungat clopidogrel 75 mg/zi în terapie unică (clasa I nivel A)

- la pacienții cu angioplastie cu stenting recent pe arterele cervicocerebrale se recomandă asociere acid acetil salicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen îndelungat clopidogrel 75 mg/zi în terapie unică (clasa I nivel A)

- pacienții cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervicocerebrale trebuie să primească asociere acid acetil salicilic + clopidogrel 75 mg/zi și imediat înainte de angioplastie cu stentare

*) Deși nici unul dintre ghidurile menționate nu are o indicație specifică, la pacienții cu AVC ischemice care din diferite motive nu pot primi nici unul din regimurile terapeutice antitrombotice menționate mai sus, se poate utiliza SULODEXIDUM în doza de 250 ULS de 2 ori pe zi în administrare orală.

**) Se recomandă ca la toți pacienții cu sechele motorii severe după un AVC ischemic, cu risc crescut de tromboză venoasă profundă sau TEP să se administreze o heparină cu greutate moleculară mică (evidente nivel I clasa A).

DCI: EPOETINUM ALFA

Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20-50% și a feritinei serice între 200-500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- dacă Hb crește cu 0,5-1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutantată, de 1-3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

- media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocanți anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

DCI: DARBEPOETINUM ALFA

Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20-50% și a feritinei serice între 200-500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL și 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- dacă Hb crește cu 0,5-1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face pe cale subcutantată sau intravenoasă, odată la două săptămâni.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12 g/dL. Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

- media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocanți anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare transferinei și feritină serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetin alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

DCI: FILGRASTIM

Indicații - Utilizarea filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime

Tratament

Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mmc.

- Gr: 750-1.000 mmc:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- doză întreagă de interferon.

- Gr: 500-750 mmc:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- reducerea dozei de interferon conform protocolului.

- Gr: < 500 mmc:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- întreruperea interferonului conform protocolului.

Monitorizare

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

PROTOCOL TERAPEUTIC SULODEXIDUM (B014I)

Sulodexide prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos.

De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitik tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatiche ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,

- tromboză venoasă profundă (TVP) și în prevenția recurenței TVP,

- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurentă unor episoade ischemice fatale și nonfatale,

- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,

- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente/tratamentul durerii de repaus,

- tratament al unei leziuni ischemice,

- tratamentul insuficienței cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității Sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă ca eficacitatea Sulodexide nu depinde de vârsta, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250-500 ULS (1-2 capsule moi Sulodexide) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Sulodexide și, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puțin de două ori pe an.

Doza și frecvența administrării pot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual. Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

Punctul II Doze și mod de administrare din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 35, cod (B014I), DCI: SULODEXIDUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 4 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 4 al art. I din același act normativ.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Acțiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la Sulodexide, heparina, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului. Diateză și boli hemoragice.

V. Reacții adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greata, vărsături și epigastralgie.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VII. Inițierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboza) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

VIII. Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM

I. Definiția afecțiunii:

Hemofilia congenitală este o afecțiune hematologică, caracterizată prin absența unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilia A) sau FIX (hemofilia B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin și este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii și se presupune că este datorată unei mutații genetice spontane.

Incidența hemofiliei congenitale este de 1:5.000 băieți nou-născuți și se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariția anticorpilor este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine inefficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală și duc la creșterea mortalității și morbidității.

II. Stadializarea afecțiunii:

Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienții cu hemofilia A., iar în hemofilia B incidența inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienților cu hemofilie și inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienților fără inhibitori.

Fără acces la tratament, hemofilia este o afecțiune letală.

III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici, etc.)

NovoSeven(R) este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
- pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX

- pacienți cu hemofilie dobândită

indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

IV. Tratament: (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- două până la trei injecții a câte 90 mg/kg administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 mg/kg;

- o singură injecție cu 270 mg/kg.

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 mg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2-3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 mg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2-3 ore în primele 24-48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2-3 săptămâni până la obținerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de FVIIa r pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

b. Hemofilia dobândită

Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 mg/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2-3 ore. Odată obținută hemostază, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție a glucozei sau insuficiența zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, la excipienți, sau la proteine de șoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicație la utilizarea NovoSeven.

- reacții adverse:

Din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, reacțiile adverse sunt rare (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate și sisteme, frecvența raportărilor reacțiilor adverse după punerea pe piață a medicamentului, incluzând reacțiile grave și mai puțin grave au inclus: reacții alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienții predispuși la asemenea afecțiuni), etc.

- co-morbidități

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potențial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

- non-responderi

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 mg/kg și de 90,5% pentru doza unică de 270 mg/kg.

Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

- non-compliant - nu este cazul

Doza unică de NovoSeven(R) de 270 mcg/kg crește complianța la tratament, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

VII. Reluare tratament: (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)

- nu este cazul

VIII. PRESCRIPTORI

- medici hematologi
- medici de specialitate cu competență în hematologie
- medici de specialitate anestezie și terapie intensivă
- medici pediatri

Punctul VIII Prescriptori din pprotocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 36, cod (B015D), DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 5 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 5 al art. I din același act normativ.

COMISIA DE HEMATOLOGIE ȘI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI DIOSMINUM

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE

- insuficiența venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6
- boala hemoroidală

II. Tratament

A) Insuficiența Venosă Cronică în funcție de stadiul bolii, după următorul protocol:

1. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C0s

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți fără semne palpabile sau vizibile de Insuficiență Venosă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzație de picior greu, senzație de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritații cutanate și oricare alte simptome atribuabile Insuficiența Venosă Cronică.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică în funcție de fiecare caz în parte.

2. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C1

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți cu telangiectazii (venule intradermice confluate și dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 și 3 mm, tortuoase).

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

3. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C2

Descrierea pacienților conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți cu vene varicoase - dilatații venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele non-safeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical*).

*) Tehnica va fi selectată în funcție de fiecare caz în parte și în funcție de dotarea și experiența centrului medical

4. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C3

Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită: sunt pacienți cu edeme - definite ca și creșterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, evidențiat clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior și ulterior la nivelul întregului membru inferior.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

5. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:

C4a - pacienți care prezintă:

- pigmentația - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă și ulterior coapsă.
- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apare oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecința Insuficienței Venoase Cronice, dar poate să fie și secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienți care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii și țesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferențial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienței Venoase Cronice foarte avansate.

- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluție circumferențială, înconjurate de capilare dilatate și uneori de hiperpigmentare.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

6. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5, 6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită:

C5 - ulcer venos vindecat

C6 - ulcer venos activ - leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanță care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- tratament topic local*);

*) Tratamentul topic local va fi ales în concordanță cu fiecare caz în parte
- tratament antibiotic sistemic**).

**) Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezența unor dovezi bacteriologice de infecție tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

B) Boala Hemoroidală

1. Atacul hemoroidal acut:

Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut: pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită și sângerare, uneori însoțite de prurit anal.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi
- antialgice eventual tratament topic local
- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă

2. Boala Hemoroidală Cronică

Descrierea pacientului: Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal

Sarcina este un factor de risc pentru apariția sau evoluția Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

4. Managementul pacienților cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie

Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări și dureri postoperatorii prelungite.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

Prescriptori

Prescrierea este efectuată de către medici specialiști cardiologi, interniști, dermatologi, chirurghi și medicii de familie.

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției 37, cod (B009I) a fost modificat și completat potrivit anexei 6 din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, conform pct. 6 al art. I din același act normativ.

TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZELE VALVULARE

Toți pacienții cu proteză valvulară mecanică necesită tratament anticoagulant cronic, în doză diferită în funcție de locul protezei și de alți factori de risc pentru tromboembolism prezenți. Se recomandă asocierea aspirinei în doză mică 80-100 mg/zi atât pentru a scădea și mai mult riscul de tromboembolism cât și pentru a scădea mortalitatea prin alte boli cardiovasculare.

Tratamentul anticoagulant la pacienții cu proteză valvulară mecanică

Acenocumarolum INR 2-3	Acenocumarolum INR 2,5-3,5	Aspirină 50-100 mg
---------------------------	-------------------------------	-----------------------

Primele 3 luni după inserția protezei	+	+
---------------------------------------	---	---

După primele 3 luni

Valvă aortică	+	+
---------------	---	---

Valvă aortică + risc*)	+	+
------------------------	---	---

Valvă mitrală	+	+
---------------	---	---

Valvă mitrală + risc*)	+	+
------------------------	---	---

*) Fibrilație atrială cronică, disfuncție VS severă, antecedente de tromboembolism, status hipercoagulabil.

Tratamentul anticoagulant la pacienții cu proteză valvulară biologică

Acenocumarolum INR 2-3	Acenocumarolum INR 2,5-3,5	Aspirina 50-100 mg
Primele 3 luni după inserția protezei		
După primele 3 luni		
Valvă aortică		
Valvă aortică + risc*)		
Valvă mitrală		
Valvă mitrală + risc*)		

*) Fibrilație atrială cronică, disfuncție VS severă, antecedente de tromboembolism, status hipercoagulabil.
Tratamentul complicațiilor embolice în cursul unei terapii cronice anticoagulante adecvate*1)

*1) Se va crește doza de tratament antitrombotic:

INR 2-3	se crește doza anticoagulantului la INR 2,5-3,5
INR 2,5-3,5	se crește doza anticoagulantului la INR 3,5-4,5
Nu este Aspirina în tratament	se inițiază Aspirina 80-100 mg/zi
Anticoagulant + Aspirină 80-100 mg/zi	se crește doza de Aspirină la 325 mg/zi
Aspirină 80-100 mg/zi	se crește doza de Aspirină la 325 mg/zi și/sau se inițiază anticoagulantul oral cu INR 2-3

DCI: HEMOFILIE

I. Definiția afecțiunii

Hemofilia A se definește ca o stare patologică congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului VIII (f VIII).

Hemofilia B (boala Christmans) este o afecțiune congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX. Se deosebesc 3 variante principale: CRM⁺ sau B⁺, în care anticorpii autologi identifică antigenul f IX, CRM⁻ sau B⁻ (antigenul fIX absent) și CRM-R (în care reducerea antigenului este proporțională cu

reducerea activității f IX).

Boala von Willebrand este o afecțiune congenitală transmisă autosomal dominant, foarte rar autosomal recesiv, cu expresivitate variată a genei, caracterizată prin deficitul cantitativ sau calitativ al factorului von Willebrand (FvW), glicoproteină cu greutate moleculară (GM) mare, ce joacă un rol esențial în faza precoce a hemostazei, dar și în procesul de coagulare.

II. Stadializarea afecțiunii

6-30% sau 0,06-0,24 UI - hemofilia ușoară

1-5% sau 0,01-0,05UI - hemofilia moderată

< 1% sau < 0,01 UI - hemofilia severă

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici, etc.)

Nu există criterii de vârstă, sex sau parametri clinico-paraclinici. Toți bolnavii care sângerează necesită tratament și în conformitate cu datele actuale, toți ar necesita o substituție profilactică.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20-25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (FVIII/IX sub 1%) este pentru hemofilia A de 50-70%, iar pentru hemofilia B, de 30-50%. Înrudită cu ele este boala von Willebrand, cu o prevalență de aprox. 1% din populație. Deci, în România ar trebui să existe aproximativ 2000-2200 bolnavi cu hemofilie și un număr de cel puțin 4000-6000 de bolnavi cu boala von Willebrand.

Pentru a putea aprecia mai exact dimensiunea problemei în România, s-a realizat Registrul Național de Hemofilie, datele înregistrate până în prezent nefiind definitive. Totuși, plecând de la ideea că bolnavii înregistrați până la ora actuală reprezintă majoritatea bolnavilor care necesită tratament, se pot folosi aceste date preliminare pentru stabilirea necesităților de moment. Conform datelor înregistrate în până în prezent, în țara noastră sunt:

- 1266 de bolnavi cu hemofilie, din care 1114 cu hemofilie A (HA) - reprezentând 88,05% din cazuri, iar 152 cu hemofilie B (HB); dintre aceștia, 729 bolnavi au forme severe de hemofilie, 668 bolnavi cu HA (60%) și 61 cu HB (40%)

- 253 bolnavi cu boala von Willebrand (BvW); dintre aceștia, 45 au forme severe de BvW (FVIII sub 1%)

- numărul bolnavilor cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani este de 262 bolnavi cu hemofilie (20,71%) și 73 cu BvW (28, 71%)

- numărul bolnavilor cu hemofilie severă și vârsta cuprinsă între 1-18 ani, care necesită profilaxie primară a accidentelor hemoragice este de 183, respectiv 168 cu HA și 16 cu HA

- numărul real al bolnavilor cu HA severă cu inhibitori în titru mare nu este cunoscut la scară națională, numărul estimat fiind de circa 80.

IV. Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul accidentelor hemoragice:

a) la bolnavii fără inhibitori:

- hemofilia A - FVIII - 25-80 UI/kg/zi, deci, asigurând un minimum de 2.500 UI/bolnav/an

- hemofilia B - FIX - 25-80 UI/kg/zi

- boala von Willebrand - FVIII îmbogățit cu FvW (25-50 UI/kg/zi) ± acid tranexamic ± DDAVP

b) la bolnavii cu inhibitori:

- rFVII - 70-98 mg/kg doză, repetat la 2-3 ore sau

- complex activat protrombolic 75 UI/kg la 12 ore.

Asistența ortopedică ± chirurgicală și recuperatorie în cazul artropatiilor cronice invalidante sau cu risc invalidant.

c) Prevenția primară a accidentelor hemoragice la bolnavii cu forme severe de hemofilie cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani - 183 bolnavi, 168 cu hemofilia A și 16 cu hemofilia B

- pentru HA - FVIII 25 UI/kg/administrare, de 3 ori/săptămână

- pentru HB - FIX 25 UI/kg/administrare, de 2 ori/săptămână

La o greutate medie de 30 kg, necesarul anual de concentrate de factori ai coagulării este de:

- pentru HA (25 UI x 30 kg x 3 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 120.000 UI/bolnav/an = 20.160.000 UI/an FVIII

- pentru HB (25 UI x 30 kg x 2 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 80.000/bolnav/an = 1.280.000 UI/an FIX

d) Necesarul substitutiv în caz de intervenții chirurgicale și ortopedice

Principii ale terapiei substitutive în chirurgia bolnavilor cu hemofilie

	Hemofilia A	Hemofilia B
Necesar/zi de operație		

	Chirurgie mare	Chirurgie mică	Chirurgie mare	Chirurgie mică
prima zi				
nivel dorit (%VIII)	50-150	40-50	50-150	40-50
doza inițială (UI/kg)	50-60	25-40	60-70	30-40
doza de întreținere (UI/kg)	25-30	20-30	30-40	20-30
interval (h)	4-6	4-8	8-12	8-12
a 2-7-a zi postoperator				
nivel dorit (%VIII)	40-60	30-50	40-60	30-50
doza de întreținere (UI/kg)	20-40	15-20	30-40	15-20
interval (h)	4-8	6-12	12-24	24
a 8-a zi postoperator				
nivel dorit (%VIII)	15-25		15-25	
doza de întreținere (UI/kg)	10-15		10-20	
interval (h)	12-24		24-48	

e) Necesarul de substituție specifică pentru recuperarea loco-motorie

Având în vedere statusul de handicap locomotor al persoanelor cu hemofilie, acestea au nevoie de recuperare locomotorie.

Terapia substitutivă este obligatorie în toată perioada recuperării cu 25-50 UI/kg/zi de F VIII/ respectiv IX.

f) Alegerea preparatelor substitutive pentru hemofilia A, hemofilia B și boala von Willebrand

Preparatele recomandate în condițiile optime de cost-eficiență sunt:

- produse (FVIII/IX) derivate plasmatic - la majoritatea bolnavilor
- produse recombinante

*) la copiii anterior netratați (PUPs) ±

*) la cei anterior netratați cu plasmă/crioprecipitat ± la cei care deși au făcut tratament cu produse native de plasmă sau produse derivate din plasmă nu au fost infectați cu virusuri hepatice, HIV, CMV

*) în regimul acestora de profilaxie

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea clinico-biologică și radiologică a bolnavilor, în conformitate cu recomandările Comisiei de Experți a Comunității Europene:

- control anual al concentrației de FVIII/IX, vW
- control anual al inhibitorilor sau de mai multe ori în caz de schimbarea produsului de substituție sau a unei situații clinice sugestive
- odată/an în absența complicațiilor (HCV, HBV - Ag, Ac, AchBc, HIV 1,2, inhibitori, ALAT, bilirubina, factor VIII/IX, infecții);
- multianual în funcție de necesități, pentru cazurile cu complicații

VI. Criterii de excludere din tratament:

- reacții adverse |

- co-morbidități
 - non-responder
 - non-compliant
- nu este cazul

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

- nu este cazul

VIII. PRESCRIPTORI

- medici hematologi
- medici de specialitate cu competență în hematologie
- medici de specialitate anestezie și terapie intensivă
- medici pediatrie

Punctul VIII Prescriptori din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 39, cod (BD01D): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN HEMOFILIE se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 6 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 6 al art. I din același act normativ.

DCI: GINGKO BILOBA

Indicații - Sindroamele demențiale de severitate ușoară/moderată (din boala Alzheimer sau demențe mixte - de cauză vasculară și neurodegenerativă)

Doze și mod de administrare:

- Doza obișnuită este de 120 mg extract standardizat de Gingko biloba (3 comprimate/zi) în timpul mesei.
- Picături orale soluție - 1 doză de 1 ml/40 mg de extract de Gingko de 3 ori/zi diluat în apă în timpul meselor

Prescriptori

Medici aparținând specialităților: neurologie, psihiatrie și geriatrie.

Medicii de familie pot să prescrie aceste medicamente în tratament cronic doar pe baza unei scrisori medicale de la un medic aparținând uneia dintre cele 3 specialități menționate, iar scrisoarea medicală trebuie reînnoită cel puțin anual.

DCI: ALPROSTADILUM

I. Definiția afecțiunii:

Arteriopatia obliterantă cronică a membrelor inferioare - evoluția progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic și clinic.

ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:

- arteriopatia aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferențială
- arteriopatia senile - predomină scleroza și depunerile de calciu, fiind circumferențiale
- arteriopatia diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoză
- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

ARTERIOPATII DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliteranta (BOALA Buerger)
- panvasculita de etiologie necunoscută
- interesează arterele și venele la indivizi tineri 20-40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculin
- evoluează inexorabil spre necroza extremităților

II. Stadializarea afecțiunii:

- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective
- Stadiul II: alterarea perfuziei însoțită de claudicație intermitentă;
- Stadiul III: durere ischemică de repaus;
- Stadiul IV: ulcerație ischemică, necroză, gangrene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:

Pacienții diagnosticați cu Arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, stadiile II-IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil și la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au șanse de succes reduse, au eșuat anterior sau, mai ales, când singura opțiune rămasă este amputația.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Alprostadil)

NOTĂ:

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluția trebuie administrată imediat după reconstituire.

Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 mg alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50-250 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 mg alprostadil (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50-250 ml soluție salină izotonă.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 mg alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcție de evoluția clinică, doza poate fi crescută în 2-3 zile la doza uzuală recomandată (40 mg alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepție)!

Doza recomandată este de 10 mg alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60-120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este necesar, mai ales în prezența necrozelor, doza poate fi crescută la 20 mg alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranța pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1-0,6 ng/kg și minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a 1/4-1 1/2 fiole de Vasaprostan), în funcție de toleranță și de gravitatea afecțiunii.

Administrare intravenoasă și intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienților cu insuficiență renală și celor care datorită unei afecțiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricționat la 50-100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Pacienții care primesc Vasaprostan 20, în special cei cu tendință la dureri intense, insuficiență cardiacă, edeme periferice sau insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizați pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcției cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a echilibrului hidric) și, dacă este necesar, monitorizarea greutății, măsurarea presiunii centrale venoase și monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariția simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depășească 50-100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcția cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experiență în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare și care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare, în unități specializate.

În caz de apariție a reacțiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudență la pacienții care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienți.

Disfuncții cardiace cum sunt insuficiență cardiacă clasa III și IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză și/sau insuficiență mitrală și/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele șase luni.

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Insuficiență hepatică.

Tendență la sângerare cum este cea existentă la pacienții cu ulcer gastric și/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)

După prima cură de 3-4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienți au conversie de la stadiile III-IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienților la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienți care avansează din nou spre stadiile III-IV se recomandă reluarea terapiei de 3-4 săptămâni. Există evidente clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3-4 săptămâni de până la 4 ori.

VIII. Prescriptori - inițierea se face de către medici de specialitate din Clinică universitară.

DCI IVABRADINUM

I. INDICAȚII

- Tratamentul bolii coronariene ischemice
- Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală coronariană ischemică și ritm sinusal. Ivabradina este indicată:
 - la adulți care au intoleranță sau contraindicație la beta-blocante
 - în asociere cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant și a căror frecvență cardiacă este > 60 bpm.

II. TRATAMENT

Tratamentul se începe cu doza de 2x5 mg/zi și în funcție de efectul clinic și cel asupra frecvenței cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se crește la 2 x 7,5 mg/zi.

III. PRESCRIPTORI

Tratamentul este inițiat de medici cardiologi / medici specialiști de medicină internă și medici de familie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 42, cod (C003I) a fost modificat și completat potrivit anexei 4 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 4) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI

I. INDICAȚIE

- Post-infarct miocardic cu fracție de ejeție < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită
- În dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinații cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.

II. Stadializarea afecțiunii

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc)

- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)

În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4 g/zi.

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)

Se recomandă ca agenții de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizați numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obține rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenți, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanța dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienții care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunității continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igienico-dietetic și a profilului lipidic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)
- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).

VII. Prescriptori

Tratamentul este inițiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet și boli de nutriție, nefrologie și este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doza și pe durata recomandată de medicul care inițiază tratamentul.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 43, cod (C004I) a fost modificat și completat potrivit anexei 8 din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, conform pct. 8 al art. I din același act normativ.

DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL

Definiția afecțiunii:

Diagnosticul de Insuficiență Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic și investigațiile paraclinice adecvate.

Conform Ghidului European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005), componentele esențiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienții trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee și astenie, în repaus sau în timpul activității fizice și edeme gambiere, precum și semne obiective de disfuncție cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariția unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficiența cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolice sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ține cont de ventriculul afectat inițial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de starea în circulația sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascită, efuziuni pleurale) predomină în faza inițială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa și pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreaptă este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică și diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecția sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forță suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracția de ejecție este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastola, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroșării anormale a pereților ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică și diastolică coexistă la același pacient.

Stadializarea afecțiunii:

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcțională, pe baza simptomatologiei și a nivelului activității fizice, în relație cu calitatea vieții pacientului:

- Clasa I: pacienții au boală cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităților fizice obișnuite;
- Clasa a II-a: pacienții prezintă o ușoară limitare a activităților fizice;
- Clasa a III-a: pacienții prezintă o limitare marcată a activităților fizice, din cauza bolii;
- Clasa a IV-a: pacienții nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort. Aceștia prezintă simptomatologie de disfuncție cardiacă, inclusiv în repaus.

I. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanților Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienți:

- disfuncție asimptomatică a VS: BRA indicați în caz de intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC agravată (NYHA III-IV): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicați cu sau fără IECA.

În România, informațiile de prescriere ale BRA autorizați pentru tratamentul pacienților cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienți cu IC și insuficiență funcțională sistolică a VS (fracție de ejecție a VS \leq 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienți cu IC, când nu pot fi utilizați IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

II. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Candesartan cilexetil: Doza inițială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creșterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei țintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie, insuficiența renală sau insuficiența hepatică ușoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitale sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza inițială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi.

Creșteri ale dozei la 80 mg și 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracționat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA și un beta-blocant nu este recomandată.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienților cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;
- stabilirea planului de tratament la externare;
- creșterea accesului la îngrijirile de sănătate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor și simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanță);
- regim diuretic flexibil;
- educație și consiliere intensive;
- urmărire în spital sau în ambulator;
- atenție la strategiile comportamentale;
- creșterea complianței.

IV. Criterii de excludere din tratament:

Candesartan cilexetil:

- hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienții Atacand;
- sarcina și alăptare;
- insuficiență hepatică severă și/sau colestază;
- copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienții Diovan;
- insuficiența hepatică severă, ciroză biliară și colestază;
- insuficiență renală severă (clearance creatinină < 10 ml/min) și pacienți care efectuează dializă;
- sarcina și alăptare;
- eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la copii și adolescenți (< 18 ani).

V. Reluare tratament (condiții) - neaplicabil.

VI. Prescriptorii: Inițierea tratamentului se efectuează de către medici specialiști cardiologi.

DCI: IRBESARTANUM

Definiții

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (± HTA ± reducerea eRFG);
sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (± HTA ± reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30-300 mg/24 ore sau 20-200 micrograme/minut sau între 20-200 mg/g creatinină la bărbat și 30-300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absența infecțiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate și a insuficienței cardiace.

Indicații

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA și eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA și eRFG > 30 mL/min.

Tratament

Obiective

- Dispariția/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;
- Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;
- Reducerea degradării funcției renale.

Doze

300 mg/zi, în priză unică.

Întreruperea tratamentului

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creșterea cu > 30% a creatininei serice față de valoarea bazală, în absența altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de

stenoză semnificativă de arteră renală și impune evaluare și tendința la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicații asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluția spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

Monitorizare

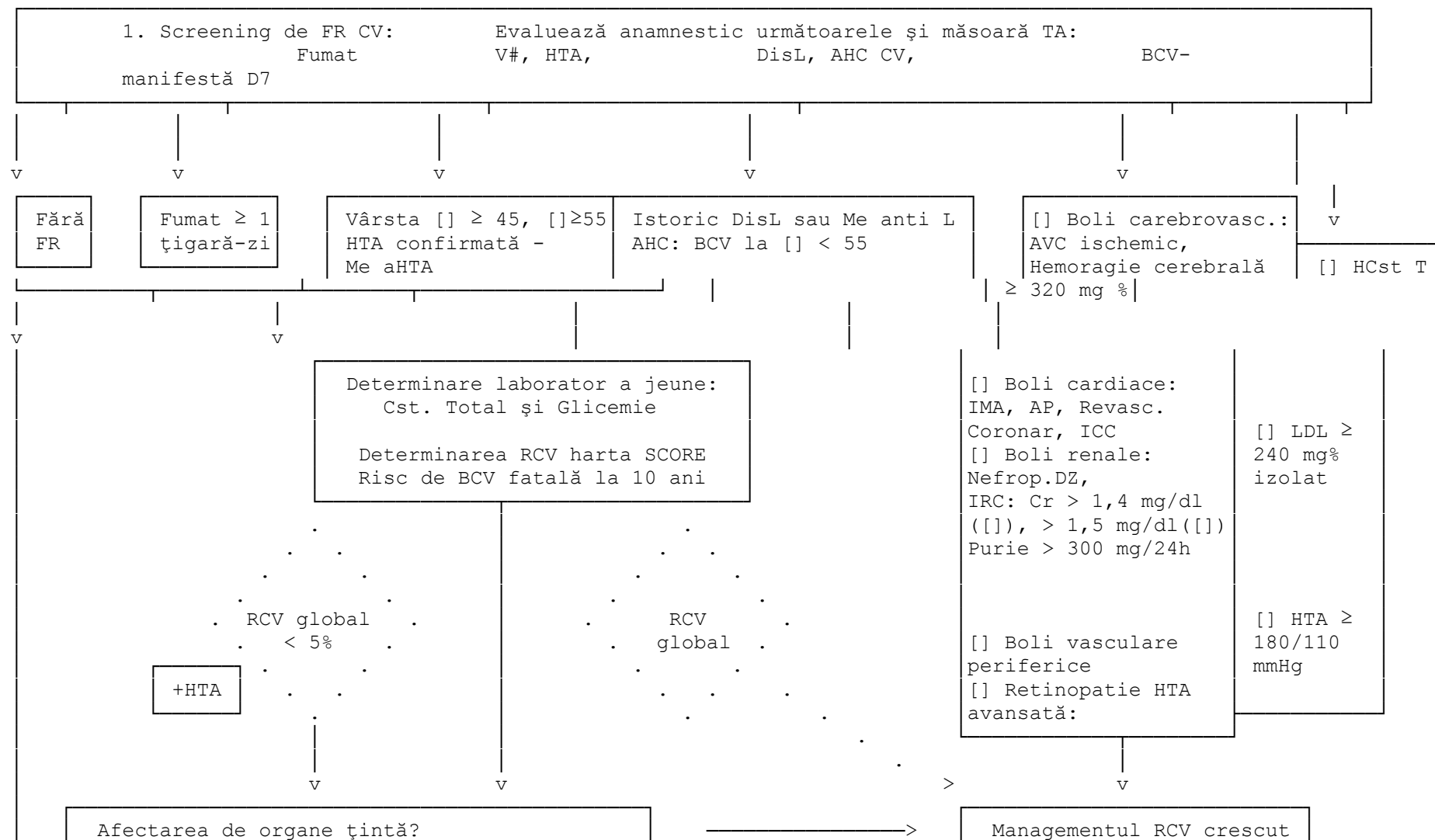
La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni și apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) și potasiul seric.

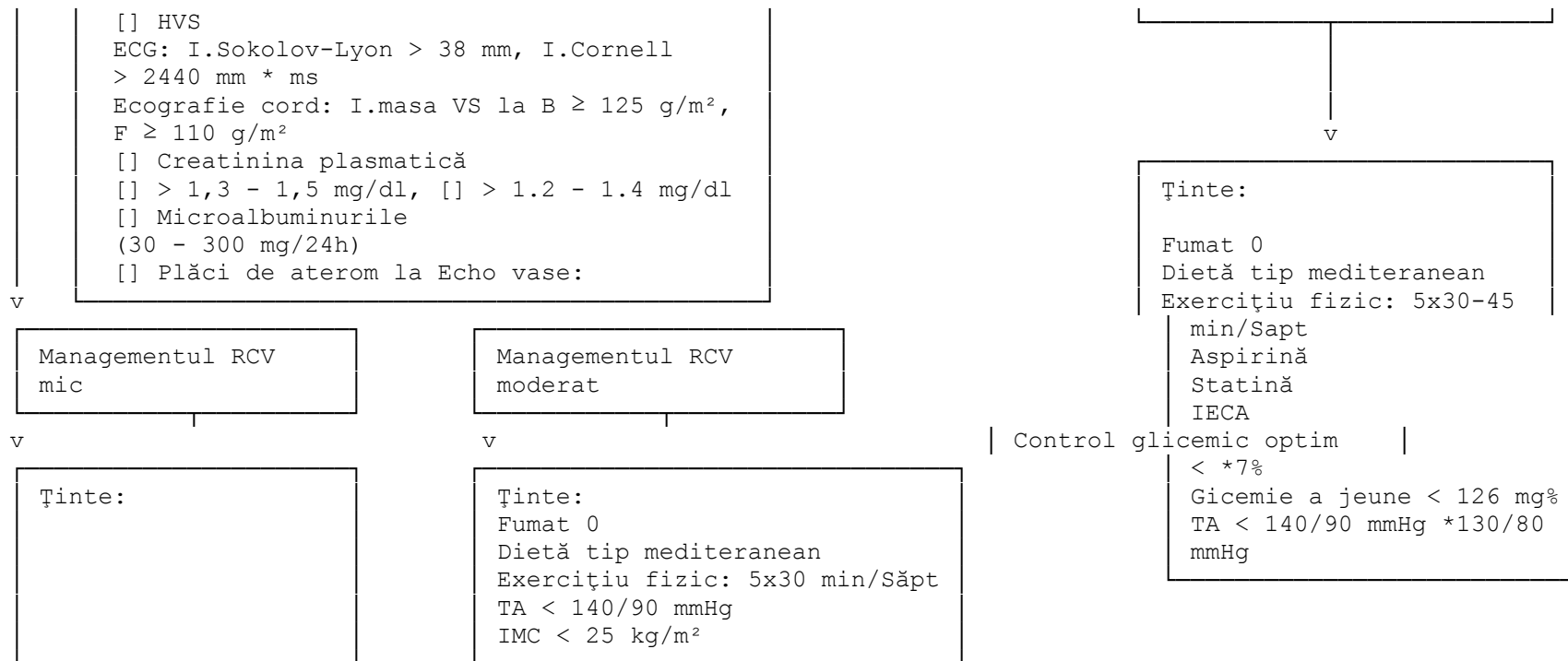
Prescriptori

Medici nefrologi și diabetologi.

Evaluarea riscului cardiovascular global și managementul riscului - Algoritm

Numele pacientului _____ Sex _____ Vârsta _____





Protocol de prescriere a medicamentelor hipolipemiante

Justificare:

Există o relație directă între reducerea nivelului colesterolului plasmatic și a riscului cardiovascular

- O reducere cu 10% a Cst T se însoțește de o reducere cu 25% a incidenței bolii coronariene după 5 ani

- O reducere cu 40 mg a Cst LDL determină o reducere de 20% a evenimentelor cardiovasculare

- Scăderea LDL Cst se corelează cu un risc scăzut de AVC ischemice

Managementul dislipidemiilor

Principiul de bază în managementul dislipidemiilor - nevoia de a lua decizii în funcție de Riscul Cardiovascular Global - RCVG (utilizând hărțile SCORE) și de a interveni asupra tuturor factorilor de risc cardiovascular: fumat, exercițiu fizic, dietă, controlul TA.

Țintele tratamentului

	Populația generală	Subiecți cu risc foarte înalt
		Bolnavi cu boala cardiovasculară aterosclerotică manifestă DZ
		Asimptomaticii

		+ FR multipli pt a dezvolta boala cardiovasculară cu RCV > 5% Cei cu 1 FR la nivel înalt HCst familială - Cst T > 320, LDL Cst > 240	
		Optim	Ideal
Cst T	< 190 mg/dl < (5 mmol/l)	< 175 mg/dl (4,5 mmol/l)	< 155 mg/dl (4 mmol/l)
LDL Cst	< 115 mg/dl (3 mmol/l)	< 100 mg/dl (2,5 mmol/l)	< 80 mg/dl (2 mmol/l)

Chiar dacă aceste ținte nu pot fi atinse, se are în vedere reducerea RCVG prin toate căile amintite.

Valorile HDL respectiv ale TG trebuie folosite în alegerea strategiei terapeutice

Mijloacele terapeutice medicamentoase

Statinele sunt medicamente sigure și ușor de mânuit. Cel mai sever efect advers este miopatia și extrem de rar, rabdomioliza, situații în care administrarea medicamentelor trebuie oprită.

Fibrații scad trigliceridele și cresc HDL colesterolul, și într-o mai mică măsură decât statinele, reduc Cst T și LDL Cst. Sunt utile în tratamentul dislipidemiei la pacienții cu HDL Cst scăzut, TG crescute.

Monoterapia cu fibrați nu poate fi susținută ca terapie de prima linie la pacienții cu diabet, dar pot fi administrați la cei cu HDL scăzut în mod persistent, sau la cei cu nivele foarte înalte de TG, pentru diminuarea riscului de pancreatita.

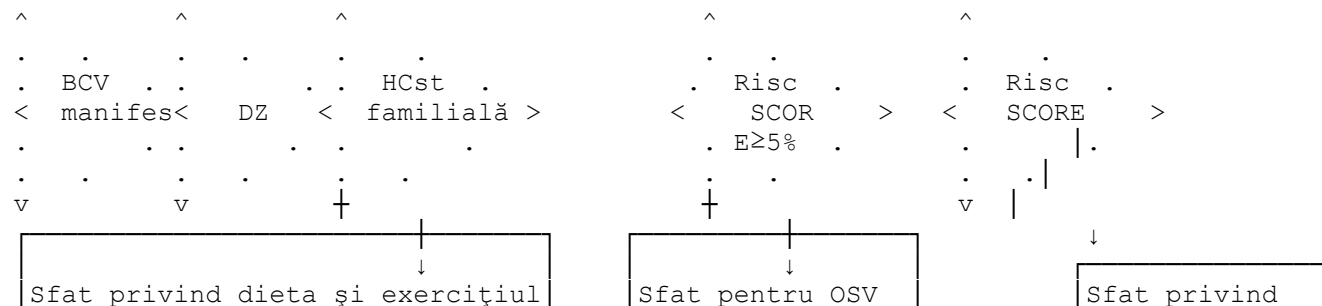
Ezetimibul, un inhibitor al absorbției colesterolului din intestinul subțire, are efect redus de scădere a HDLCst, dar pot fi administrați la pacienții cu BCV sau RCV înalt și boală activă de ficat, când statinele și fibrații sunt contraindicați sau la pacienții cu intoleranță la statine.

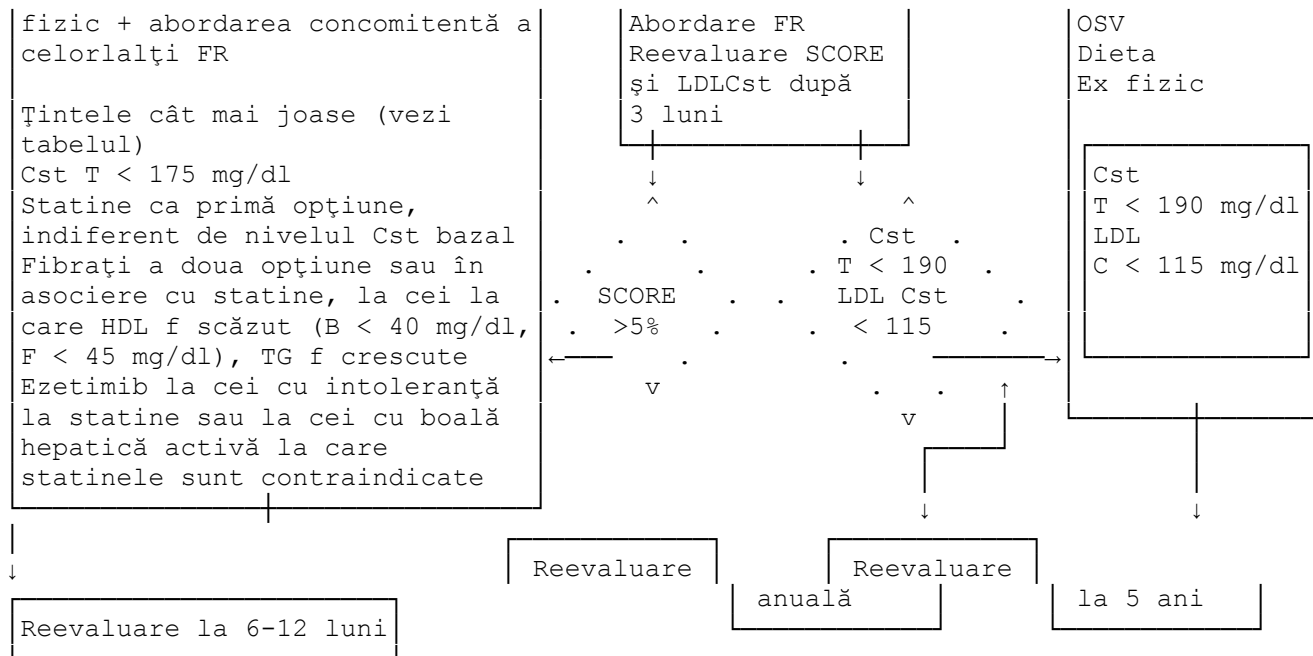
Principala indicație a ezetimibului rămâne administrarea în tratament combinat cu statine, la pacienții cu risc CV foarte înalt și la care tratamentul cu statine sau statine și fibrați, concomitent cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură atingerea nivelelor țintă.

Chiar și la cei la care terapia medicamentoasă se inițiază de la început, intervențiile privind optimizarea stilului de viață (OSV) - dieta și exercițiul fizic, trebuie susținute, pe tot parcursul monitorizării pacientului.

Algoritm

Pacienții cu boala cardiovasculară manifestă, DZ tip 1 sau 2 sau dislipidemie severă (ex cei cu Hipercolesterolemie familială) au deja risc înalt. Pentru toți ceilalți, estimarea RCVG se face utilizând hărțile de risc SCORE.





Sursa bibliografică

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007 - European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Fourth Joint Task Force
 Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoțesc în evoluție de hipertensiune pulmonară), incidența hipertensiunii pulmonare în populația pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anumit moment în decursul evoluției, posibilitatea operării malformației cardiace și, în consecință, de dispariție/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluției acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte și o perioadă după operație, pentru a face posibile aceste corecții chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

- A. secundară (malformații cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);
- B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienților cu malformații cardiace congenitale și care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

1. Malformațiile cardiace congenitale simple cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o rețea de cardiologie pediatrică, numeroși copii rămân nediagnosticsi și nu sunt operați la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecția chirurgicală a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecției chirurgicale la un copil cu malformație cardiacă congenitală și hipertensiune pulmonară, acești copii trebuie testați invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistențele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din țară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistențe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistențelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluție bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condițiile în care rezistențele pulmonare se mențin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piața farmaceutică românească și au proprietăți vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum

și Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2-3 luni, în timp ce în postoperator se menține tratamentul maximum 6 luni - total 8-9 luni de terapie vasodilatatoare pre- și postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiții și a fi complet vindecați la finele acestui tratament.

2. Malformații cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.

Pacienții la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienți cianotici, cu șunt dreapta-stânga, cunoscuți ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienți care au două opțiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) și terapia vasodilatatoare care ameliorează condițiile de viață și asigură o supraviețuire de aproximativ 20-30 de ani fără intervenții invazive.

3. O a treia categorie de pacienți o constituie copiii cu malformații cardiace congenitale complexe: transpoziția de mari vase, trunchiul arterial comun și cei cu fiziologie a malformațiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condițiile în care în România asemenea operații de corecție a acestor leziuni se fac de cel mult 5-6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de acești pacienți, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că acești copii operați pentru malformații cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenți sau adulți cu necesități particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluția și prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienților cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranța de viață este sub 2 ani.

SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

A. PENTRU COPII:

CRITERII DE INCLUDERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0-18 ani;
 - malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
 - sindrom Eisenmenger;
 - malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
 - hipertensiunea pulmonară idiopatică;
 - necesitatea dispensarizării acestor pacienți.
- TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Inițierea tratamentului: urmărirea funcției renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție).

- Pacienții sunt reevaluați lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și terapeutic în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafilum și pentru depistarea eventualelor efecte adverse.

- După 2-3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală.

- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

- TRATAMENT CU BOSENTANUM:

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, se va administra în două prize;

- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit.

DURATA TRATAMENTULUI ȘI DOZELE TERAPEUTICE:

- Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2-3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza inițială este de 0,25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creșterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kg/doză și ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.

- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieții.

- Tratamentul cu Bosentanum:

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9-12 luni.

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular

pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratament pe toată durata vieții.

- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.

- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții.

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanului se face raportat la greutatea corporală. La pacienții cu greutate sub 20 kg doza este de 31,25 mg în 2 prize; între 20-40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize.

- La pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

CONTRAINDICAȚII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;

- sarcină;

- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);

- insuficiență hepatică (Bosentanum);

- boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUȚIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipertensiune arterială sistemică;

- retinită pigmentară (Sildenafilum);

- ischemie miocardică, aritmii;

- malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);

- administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

B. PENTRU ADULȚI:

CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

1. idiopatică/familială;

2. asociată cu colagenoze;

3. asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

- Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:

1. vârsta între 18 și 70 de ani;

2. pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II-IV NYHA;

3. pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;

4. pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;

5. pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;

- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;

- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;

- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);

- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;

- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

a) Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

b) Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

c) Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

d) Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

(i) decesul pacientului;

(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

(i) Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

(ii) Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

(iii) Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

(i) decesul pacientului;

(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament;

(iv) nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3-7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi și Bosentanum 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

(i) Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

(ii) Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

(iii) Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

- (i) decesul pacientului;
- (ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- (iii) Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului;
- (iv) Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3-7 zile.

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- (i) decesul pacientului;
- (ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- (iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

MEDICI PRESCRIPTORI

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

AMBRISENTANUM

Indicații terapeutice:

1. tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort
2. HTAP idiopatică
3. HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv

Criterii de includere: pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente, femei care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

Doze:

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg.

Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentan la acești pacienți,

Tratamentul trebuie evaluat la 3-4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității, cât și pentru surprinderea apariției exacerbărilor

Prescriptori: Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

MACITENTANUM

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;

5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL(CO));
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.

Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

1. HTAP idiopatică/familială
2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
3. HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora

către sindrom Eisenmenger.

Criterii de excludere:

1. Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
2. Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
3. Contraindicații la Macitentanum
4. Alergie sau intoleranță la Macitentanum

Tratament:

Doze: Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Macitentanum

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

RIOCIGUAT

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și

rezistențe vasculare pulmonare;

5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo- capilară - DL(CO));
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;
10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

1. HTAP idiopatică/familială
2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
3. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
4. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

Criterii de exclude:

1. Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
2. Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
3. Contraindicații la Riociguat
4. Alergie sau intoleranță la Riociguat
5. Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:

Doze și monitorizarea tratamentului

1. Inițierea tratamentului cu Riociguat

a) Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS \geq 95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.

b) Doza terapeutică țintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.

c) În orice moment al fazei de inițiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreținere cu Riociguat

a) Doza de întreținere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.

b) Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

c) Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de inițiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- ciroza hepatică Child Pugh C;

- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;

- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);

- boala veno-ocluzivă;

- hemoptizii masive în antecedente;

- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1.

- hipersensibilitate la Riociguat;

- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amidon) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 47 cod (C101I): "SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM" a fost modificat de pct. 2 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: DERMATOCORTICOIZI

1. Introducere

- dermatocorticoizii reprezintă cea mai utilizată clasă de medicamente în dermatologie fiind indicați în majoritatea dermatozelor inflamatorii acute, subacute sau cronice.
- dermatocorticoizii sunt glucocorticoizi formulați farmacologic pentru administrare topică. Au în comun structura cortizolului. Anumite modificări structurale aduse moleculei de cortizol determină apariția unui efect terapeutic antiinflamator.
- testul de vasoconstricție permite clasificarea dermatocorticoizilor în funcție de potența [1]
- dezvoltarea industriei farmaceutice a condus la apariția a numeroase preparate cortizonice de uz topic, diferite atât ca potența (patru clase de potența) cât și ca formă de prezentare (soluție, cremă, unguent). Accesibilitatea nelimitată de prescripția dermatologică și efectele imediate spectaculoase au determinat utilizarea abuzivă, nejudicioasă, mai ales a dermatocorticoizilor superpotenți. Pe termen lung consecințele acestei abordări terapeutice s-au dovedit defavorabile prin reacțiile adverse locale și/sau sistemice ale topicelor cortizonice (ex. atrofie, telangiectazii).
- diversitatea dermatocorticoizilor comercializați la ora actuală precum și riscurile majore pe care le implică folosirea lor neadecvată fac necesară stabilirea unor principii generale de utilizare a acestei clase de medicamente.

- prezentul ghid are la bază "Consensul național privind utilizarea dermatocorticoizilor" elaborat de liderii de opinie ai dermatologiei românești [2]

2. Clasificarea dermatocorticoizilor (după Societatea Română de Dermatologie)

- clasa I - dermatocorticoizi cu potența scăzută

- hidrocortizon acetat

- clasa II - dermatocorticoizi cu potența medie

- flumetazon pivalat

- fluocortolon caproat

- triamcinolon acetonid

- clasa III - dermatocorticoizi cu potența mare

- fluocinolon acetonid

- halometazon monohidrat

- budesonid

- betametazon dipropionat

- hidrocortizon butirat

- fluticazon propionat

- metilprednisolon aceponat

- mometazon furoat

- clasa IV - dermatocorticoizi superpotenți

- clobetazol propionat

3. Dermatocorticoizi cu potența scăzută (clasa I)

- indicați în tratamentul afecțiilor cutanate cu componentă inflamatorie discretă, pentru aplicații pe zone extrem de sensibile sau pe suprafețe corporale întinse.

- reacțiile adverse sunt minore dar și efectul lor terapeutic este modest.

4. Dermatocorticoizi cu potența medie (clasa II)

- sunt reprezentați în principal de substanțe cu moleculă fluorurată.

● diferența de potență semnificativă între topicelor cortizonice de clasă III și II le face pe acestea din urmă inferioare din punct de vedere al eficacității terapeutice, în condițiile în care prezența atomilor de fluor determină frecvent reacții adverse locale ireversibile [3], [4].

5. Dermatocorticoizi cu potența mare (clasa III)

- reprezintă indicația de elecție în tratamentul majorității dermatozelor inflamatorii.

- pot fi utilizați în monoterapie, chiar de la debutul tratamentului sau în continuarea aplicațiilor de dermatocorticoizi superpotenți.

● este recomandată folosirea preparatelor de clasă III fără moleculă fluorurată (mometazon furoat, metilprednisolon aceponat, hidrocortizon butirat) care prezintă reacții adverse minime.

- raportul eficiență/reacții adverse este maxim în cazul dermatocorticoizilor de nouă generație (mometazon furoat, fluticazon propionat, metilprednisolon aceponat)

6. Dermocorticoizi superpotenți (clasa IV)

● se administrează de către medicul de specialitate dermato-venerologie în tratamentul dermatozelor severe doar pe perioade foarte scurte de timp (maxim 10 zile, pe suprafețe corporale relativ reduse și în special pentru zonele recalcitrante la terapie).

● după amorsarea efectelor inflamatorii inițiale este recomandabilă folosirea dermocorticoizilor nefluorurați de potența III sau I pentru evitarea apariției reacțiilor adverse.

● utilizarea îndelungată, pe suprafețe corporale întinse a dermocorticoizilor superpotenți determină efecte secundare negative importante, atât sistemice (secundare absorbției transcutanate: supresia glandelor suprarenale, depresia imunitară, afectarea oculară, încetinirea creșterii și favorizarea infecțiilor secundare), cât și cutanate (atrofie, vergeturi, telangiectazii, acnee, foliculite). Acestea din urmă, adesea ireversibile, sunt din ce în ce mai des întâlnite, deoarece pacienții nu sunt corect informați sau achiziționează preparatele fără prescripție medicală.

● pacienții trebuie să fie corect informați despre riscurile aplicării abuzive ale acestor medicamente.

7. Selecția dermocorticoizului

● alegerea vehiculului

- unguentul - eficacitate mare, se administrează pentru tratamentul leziunilor cronice (hiperkeratozice, lichenificate, fisurate). Greu acceptat cosmetic.

- crema - se administrează pentru tratamentul leziunilor subacute și acute. Este acceptată cosmetic. Are în compoziție conservanți posibil sensibilizanți.

- loțiunea, spray-ul, gelul - acceptabilitate cosmetică maximă, indicate pentru tratamentul leziunilor acute și al zonelor păroase. Conțin alcool sau propilen glicol care pot determina senzație de arsură la aplicare.

● tipul leziunii

- leziuni acute, tegumente subțiri - se preferă dermocorticoizi nefluorurați clasa (III)

- leziuni cronice, tegumente groase - se preferă dermocorticoizi clasa III eventual IV

● tegumentele sensibile (față, pliuri) necesită administrarea de dermocorticoizi cu profil de siguranță ridicat (clasa III nefluorurați)

8. Administrarea dermocorticoizului

● dermocorticoizul se administrează topic singur și nu în combinație cu un alt preparat cortizonic (pe o rețetă nu se pot afla 2 preparate cortizonice de clasă III fără moleculă fluorurată)

● cantitatea de dermocorticoizid administrată este în conformitate cu sistemul "unității falangiene" - Anexă

● suprafața maximă pe care poate fi administrat dermocorticoizul este de 30%.

Anexă

Sistemul unității falangiene

O unitate falangană echivalează cu aproximativ 2,5 cm sau 0,5 g de preparat topic (cremă sau unguent). Pentru tratamentul corect se recomandă următoarele cantități, suficiente pentru acoperirea diferitelor regiuni ale corpului

regiunea	3-6 luni	1-2 ani	3-5 ani	6-10 ani	
adult					
față și gât	1 FTU	1,5 FTU	1,5 FTU	2 FTU	2,5 FTU
torace anterior	1 FTU	2 FTU	3 FTU	3,5 FTU	7 FTU
torace posterior (+ fese)	1,5 FTU	3 FTU	3,5 FTU	5 FTU	7 FTU
membru superior	1 FTU	1,5 FTU	2 FTU	2,5 FTU	3 FTU
- mână					1 FTU
membru inferior	1,5 FTU	2 FTU	3 FTU	4,5 FTU	6 FTU
- picior					2 FTU

N.B. Cantitatea maximă de dermocorticoizi administrată corect - 30% din suprafața corporală este de 2 tuburi de medicament săptămânal.

DCI: CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A. Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii:; adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică și valori ale

prolactinei serice ≥ 100 ng/ml sau de $> 4X$ valoarea sup. a normalului pentru sex.

B. Pacienți cu prolactinoame rezistente la tratamentul cu bromocriptină - rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.

E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatina, ca terapie adjuvantă la aceștia.

G. Pacienți cu sindrom de tija hipofizară și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumurale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a. Valori ale prolactinei serice bazale ≥ 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea; altor cauze de hiperprolactinemie funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficiența hepatică sau renală severe;
- excluderea prezenței macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);

b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatorii prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu cabergolinum:

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (sex masculin).
- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcție de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.
- În cazul macroprolactinoamelor și:

o GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH

o Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual - În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.

- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

- a) dimensiunile adenomului și eventuala extensie extraselară, cu excepția sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).
- b) existența insuficienței hipofizare asociate;
- c) dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 2 mg /săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 4 mg/săptămână administrată în două prize.

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.

Tratamentul cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu $>50\%$ față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reparația valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se mențin

în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repeta și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropi hipofizari, ecografia utero-ovarian la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei de cabergolină care mențin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepția adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

C. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor $< 2 \times$ normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL $> 2 \times$ normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Pacienți cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/săptămână;

- Adenoamele hipofizare cu secreție mixtă de GH și PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)

- Apariția reacțiilor adverse la tratament;

- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;

- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, pe durata recomandată de medicii endocrinologi.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 49, cod (G001C) a fost modificat și completat potrivit anexei 5 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 5) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST/COMBINAȚII

Combinații

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstruelor ca urmare a pierderii activității foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convențional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârsta medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcție de factori multipli, deși simptomele ce reflectă declinul activității ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive și de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului și aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariția osteoporozei, boli cardio-vasculare, modificări psihice și alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporțională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie și prevenția/tratarea osteoporozei și reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vasomotor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice și pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbție sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos și previne pierderea de masă osoasă, reducând riscul de osteoporoză și de fractură.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

A. Paciente cu menopauza timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radică;

B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normale instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;
- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ținut pentru simptome vulvo-vaginale;
- prevenția osteoporozei de postmenopauză; dacă indicația este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

(evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. anamneza și examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigații paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
- examen Babeș-Papanicolau;
- mamografie bilaterală;
- evaluarea densității minerale osoase - examen DXA - în prezența factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;
- investigarea tulburărilor de coagulare.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză; o valoare de peste 10-12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.

- consult cardiologic cu EKG.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) și de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). Medicația va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se folosește terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvențială sau continuă a progestativului; cea mai obișnuită schema terapeutică este cea secvențială de mimare a secreției și a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0,625 mg de Estrogeni Conjugati sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze

echivalente din alți produși) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în același regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0,7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinații estro-progestative fără pauza caracteristică regimurilor secvențiale. Dozele de estrogeni sunt aceleași cu cele menționate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite și utilizarea unor doze mai mici (2,5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0,35 mg Norethindrone, Ciproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absența sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- clinică - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;
- examen ginecologic - bianual;
- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic
- inițial la 3 luni, apoi bianual;
- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;
- mamografie bilaterală - anual;
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.
- examen Babeș-Papanicolau - anual.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor și de troficitate

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- menținerea simptomatologiei de tip vegetativ și atrofic
- scăderea densității minerale osoase sau apariția de fracturi de fragilitate

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

● Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici:

- cancer de sân prezent, trecut, suspect;
- alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
- sângerare genitală nediagnosticată;
- hiperplazie endometrială netratată;
- trombo-embolism venos - tromboză venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli tromboembolice;
- boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angină, infarct miocardic;
- HTA netratată;
- boala hepatică activă;
- islipidemie severă;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau excipienți;
- Porfirie cutanea tardă.
- litiază biliară - poate fi agravată de terapie;
- migrena cu aură.

● Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.

● Durata terapiei peste 5 ani.

● Intervențiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenției.

● Apariția reacțiilor adverse la tratament;

● Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

Prescriptori: Medici endocrinologi și ginecologi, cu respectarea protocolului actual

DCI: FOLLITROPINUM ALFA

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15-20%, iar în decursul unui an se așteaptă că 86-94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal. Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin și masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcină
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papa-Nicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclul menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit începe cu 75-150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5-75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24-48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75-150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcție de răspunsul individual, se poate crește doza de Follitropinum alfa cu 37,5-75 UI la un interval de 7-14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în

ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24-48 ore după ultima injecție de follitropin alfa și lutropin alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

Bărbați infertili cu deficite hormonale

Follitropin alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 18 luni.

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEII:

1. Administrare de FSH 75-150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menține doza de 75-150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

5. Administrare hCG 5000-10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5-75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000-10000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5-75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000-10000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocele, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotina), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35-40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicela

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150-200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8-9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANA:

Estradiolul plasmatic

- normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml)
- dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezintă mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)

- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5-8 cm diametru

Conduită terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduită terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Formă severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduită terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10-14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariana

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficiența primară ovariană

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialiști ginecologi și endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI: GANIRELIXUM

I. Definiția afecțiunii

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului ca rata fecundității lunare în populația generală este de 15 -20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86-94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

Condiția esențială - integritate anatomică și funcțională a trompelor uterine.

Ganirelixum se folosește împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.

Infertilitate neexplicată

Infertilitate datorate ostilității cervicale

Endometrioza ușoară

Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua 2 a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0,25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absența maturării foliculare, totuși experiența clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum și FSH trebuie administrate aproximativ în același timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate și folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului și mărimii de foliculi în curs de maturare, și nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculii de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin

administrare de gonadotropina corionică umană. Din cauza timpului de înjumătățire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecții precum și intervalul între ultima injecție și injecția de hCG nu trebuie să depășească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineața, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanșării ovulației. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecție trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanșării ovulației.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculii de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficiență ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficiență moderată sau severă a funcției hepatice

Sarcina sau alăptare.

- Co-morbidități:

Reacții adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacție cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o oră după injectare, incidența a cel puțin o reacție locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclul de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum și 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacțiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0,3% din pacienți.

Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua 3 a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2-0,5 ng/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori

Medicii specialiști ginecologi cu competența în tratamentul infertilității. Tratamentul necesită aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Județene de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI: LEVONORGESTRELUM

I. Definiția afecțiunii

Indicații Mirena: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecțiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserția sistemului intrauterin să se facă în condiții optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcționale care depășesc 80 de ml cantitativ și 7 zile ca durată.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe brațul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reține 5 ml sânge) și prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3-4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse:

Reacțiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare și se răresc cu timpul. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacții adverse raportate în ordinea frecvenței au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash și prurit), secreții vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziției, greață și edeme. Ocazional s-au raportat alte reacții adverse: creștere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacții adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum a fost folosit pentru terapia de substituție hormonală în combinație cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacții adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate și dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puțin 3 luni.

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an și 30-60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eșecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecțiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum, dar incidența acestora este mică. Dispozitivul sau părți din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriți (chisturi ovariene funcționale), care pot fi diagnosticați la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum.

- Co-morbidități/Contraindicații

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componentii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecțiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecții ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nedeterminată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiții asociate cu creșterea sensibilității la infecții; afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder

- Nu este cazul

- Non-compliant

- Vedeți reacții adverse

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserția imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori

Medicul specialist de obstetrică - ginecologie, cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Județene de Asigurări de Sănătate.

DCI: LUTROPINA ALFA

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15-20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86-94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

INDICAȚII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfunții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal. Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfunții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal.

Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina

- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu Papa-Nicolau - normal

- Culturi sterile din col și sperma partenerului

- Uter și cel puțin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

La femeile cu deficiență de LH și FSH, obiectivul tratamentului cu lutropină alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie și a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75-150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7-14 zile, prin creșteri de 37,5-75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24-48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000-10000 UI hCG. Se recomandă că pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75-150 UI și 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menține doza de 75-150 UI FSH și 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului
4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)
5. Administrare hCG 5000-10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5-75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropină alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului.

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ≈ 17 mm)

Administrare hCG 5000-10000 UI în ziua a 15-a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocri: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocele, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoza, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare).

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament;

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35-40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicela

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150-200 pg/ml pentru un folicul evolutiv;

- Dozare de Progesteron în ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l).

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8-9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă);

- Temperatura bazală;

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

• normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml);

• dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare'

Prezintă mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH;

- amânarea administrării de hCG (coasting);

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală);

- se poate face reducere foliculară.

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal;

- creștere în greutate;

- distensie abdominală ușoară;
- ovare de 5-8 cm diametru.

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutateii și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale.

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascita moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutateii și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma severă:

- ascita, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie;
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină și heparină;
- prudență deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteza, toracocenteza;

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de măsurare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără;
- masă corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10-14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană;

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți.

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

2. Co-morbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar;
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei;
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice;
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută;

- malformații incompatibile cu sarcina, ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina;
- insuficiență primară ovariană;

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialiști ginecologi și endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI: TIBOLONUM

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale și simptomatologia ei este consecința deficitului estrogenic prin declinul funcției hormonale ovariene.

Vârsta de apariție a menopauzei este de 47-55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca 75% dintre femei): valuri de caldură, palpitații, tulburări de somn, cefalee;
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare;
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecții recurente de tract urinar, incontinență urinară;
- simptome cardiovasculare: creșterea incidenței bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creșterea colesterolului total și a LDL colesterolului și scăderea HDL colesterol;
- osteoporoză și fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creșterea resorbției osoase; femeile pierd în cursul vieții cca 50% din osul trabecular și 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, șold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate.

Indicații terapeutice:

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic);
- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare;
- prevenirea osteoporozei.

Se administrează femeilor cu menopauza recent instalată (1-4 ani), durata tratamentului este de 1-2 ani.

Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

Evaluarea inițială include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită;
- examen clinic;
- TA;
- Glicemie, TGO, TGP;
- examen ginecologic;
- mamografie;
- ecografie utero-ovariană (endometru);
- EKG, examen cardiologic.

Monitorizarea tratamentului se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

Criterii de excludere din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

Contraindicațiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru);
- HTA;
- Diabet zaharat;
- Astm bronșic;

- Lupus eritematos systemic;
- Epilepsie;
- Migrenă/cefalee severă;
- Otoscleroză;
- Sechele AVC, BCI;
- Boli hepatice;

Prescriptori: medici endocrinologi și ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI: FOLLITROPINUM BETA

I. Definiția afecțiunii

Anovulație cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice).

II. Stadializarea afecțiunii

Nu e cazul.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Disfuncții hipotalamo-pituitare OMS-2:

- Amenoree/oligomenoree.
- FSH prezent/scăzut.
- Prolactină normală.
- Ovar polichistic.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Există mari variații inter și intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară și monitorizarea concentrațiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convențională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvențial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puțin 7 zile, până la 14 zile.

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Anovulația cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creșterea foliculară și/sau concentrațiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creștere zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol de 40-100%. Apoi se menține doza zilnică până când se obțin condițiile preovulatorii.

Condițiile preovulatorii se obțin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puțin 18 mm diametru și/sau sunt atinse concentrațiile plasmatice de estradiol de 300-900 picograme/ml (1000-3000 pmol/l)

De obicei sunt suficiente 7-14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropin beta și ovulația poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentrațiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezența unor foliculi preovulatori multipli care depășesc 14 mm semnaleză riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanță activă.

Tumori de ovar.

Hemoragii vaginale nediate diagnosticate.

Insuficiență ovariană primară.

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice.

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina.

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

- Co-morbiditati:

Reacții adverse:

Reacții locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roșeață, edem local, mâncărime, majoritatea fiind ușoare și trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacții generalizate incluzând eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit. În cazuri foarte rare, ca și la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2-0,5 ng/MI)

- Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori

Medici specialiști ginecologi și endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiția afecțiunii

Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecțiune complexă caracterizată prin imperiozitate micțională însoțită sau nu de incontinență urinară, asociată de obicei cu polachiurie și nocturie, în absența infecției sau a altei patologii dovedite (definiție ICS - Societatea Internațională de Continență).

II. Stadializarea afecțiunii

TIP

SIMPptome PREZENTE

Vezica hiperactivă "uscată"	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie
Vezica hiperactivă "umedă"	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus Incontinență urinară
Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin urgență	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară

	prin urgență
Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin stress	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară de stress
Incontinență urinară de stress	Incontinență urinară la efort, sau după strănut sau tuse

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1-2

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Tratamentul simptomatic al incontinenței de urgență și/sau frecvenței crescute și urgenței micțiunilor, așa cum pot apărea la pacienții de sex feminin și masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doze și mod de administrare

Doze

Adulți inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populații speciale

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență (clearance creatinină ≤ 30 ml/min) și nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7-9) vor fi tratați cu precauție fără a depăși 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenți ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate și tolerabilitate pentru Solifenacinum atât în tratamentul pe termen scurt, cât și în tratamentul de lungă durată. (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU Internațional/95, 81-85)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații

Solifenacinum este contraindicat la:

- Pacienții cu retenție urinară, tulburări severe gastro-intestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust și la pacienți cu risc pentru afecțiunile de mai sus.

- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului;

- Pacienți sub hemodializă;

- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, aflați în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

● Reacții adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reacții adverse anticolinergice, în general ușoare până la moderate. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este uscăciunea gurii. Acesta a apărut la 11% din pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi și la 22% din pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților tratați cu placebo. Severitatea reacției a fost în general ușoară și nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabletul de mai jos indică informațiile obținute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

Clasificarea MedDRA pe sisteme și organe	Comune > 1/100, < 1/10	Neobișnuite > 1/1000, < 1/100	Rare > 1/10000, < 1/1000
Gastro-intestinale	Constipație Greață Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastro-esofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucția colonului Impastarea fecalelor
Infecții și infestări		Infecții de tract urinar Cistite	
Sistem nervos		Somnolență Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale și la locul de administrare		Oboseală Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii și mediastinale		Uscăciune nazală	
Tulburări dermatologice și subcutanate		Piele uscată	

Tulburări renale și urinare		Dificultăți micționale	Retenție urinară
--------------------------------	--	---------------------------	------------------

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacții alergice. Totuși, apariția reacțiilor alergice nu poate fi exclusă.

- Co-morbidități

Atenționări și precauții speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiența cardiacă sau afecțiune renală). În cazul infecției urinare, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauție la pacienții cu:

- risc crescut de retenție urinară prin obstrucție subvezicală semnificativă clinic;
- tulburări obstructive gastro-intestinale;
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută;
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți;
- insuficiența hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți;
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol;
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienți sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosonați);
- neuropatie autonomă.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienți cu etiologie neurogenică a hiperactivității detrusorului.

Pacienților cu probleme de intoleranță ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactază sau tulburări în absorbția glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilității, dezvoltării embrionare și fetale sau asupra nașterii. Riscul potențial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauție în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreția Solifenacinului în laptele matern. La șoareci, solifenacinum și/sau metabolii săi au fost excretați în lapte, determinând o incapacitate de a supraviețui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- Non-respondenți

Nu există date clinice.

- Non-complianți

În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referință: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg și 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialiști ginecologi, urologi și uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicații

Tolterodina și Solifenacin fac parte din arsenalul terapeutic de primă linie, folosit în tratamentul medicamentos în caz de vezică urinară hiperactivă cu simptome de incontinență urinară, frecvență crescută a micțiunilor și incontinență prin imperiozitate. De asemenea sunt indicate ca și terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice și enurezis nocturn.

Tratament

Doze

- Tolterodinum

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcție de răspunsul individual și toleranță. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcției renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă și nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

- Solifenacinum

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depășească 5 mg/zi.

DCI: PREDNISONUM

Indicații

Prednisonum este recomandat ca:

1. terapie de linia I în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3,5 g/24 ore; albumine serice < 3g/dL), eRFG > 30 mL/min și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP)].

2. terapie medicamentoasă de linia I în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfe) superioară leucocituriei, cilindruurie (cilindri hematici, granuloși) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG ≥ 50% în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinați) și:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA ≥ 2 UI/mL) sau imunofluorescență indirectă;

ii. Vasculite paucimune - anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază (≥ 6 UI/mL) și/sau anti-proteinaza C (≥ 9 UI/mL);

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NIGA, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NgIgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore și eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice;

sau

ii. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari ≥ 1: 80 și/sau anti-dsDNA ≥ 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrită membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline ±; factor reumatoid ≥ 30 UI/mL; C4 < 0,2 g/dL) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL anticorpi anti-VHC) cu:

i. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an);

sau

ii. sindrom nefrotic.

Tratament

Ținta tratamentului

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0,2 g/24 ore și albumina serică crește > 3,5 g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0,2-3,4 gr/24 ore sau scade cu > 50% față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) și corticodependența (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei și stoparea reducerii/redresarea eRFG.

Doze

1.A) Nefropatia cu leziuni glomerulare minime

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 8 săptămâni (terapie de linia I). Dacă se obține remisiune completă, doza se reduce cu 0,2-0,5 mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parțială), corticodependență sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții adverse) pentru corticoizi, se adaugă cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obține remisiune, se oprește.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parțială), corticodependență sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții adverse) pentru corticoizi sau

cyclophosphamidum, se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a). Dacă se obține răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni și continuă cu doza redusă 12-24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice > 30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum și predisonum).

1.B) Nefropatia glomerulară membranoasă

Prednisonum 0,5 mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 și 5 asociat cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (terapie de linia a II-a), indicată dacă proteinuria este 4-8 g/24 ore și eRFG > 60 mL/min stabil la 6 și 12 luni, în ciuda terapiei de linia I [inhibitori ai enzimei de conversie ± blocanți ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice ± antialdosteronice), inhibitori ai HMGCoA, 6 luni] sau proteinurie > 8 g/24 ore și/sau scăderea eRFG, la 6 și 12 luni. Dacă se obține răspuns, se oprește.

În cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicații (corticoizi sau cyclophosphamidum), se adaugă ciclosporinum 3-4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (terapie de linia a III-a). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puțin de 50%), se întrerupe ciclosporinum și se administrează terapie de linia I. Dacă se obține remisiune completă, se continuă ciclosporinum 3-4 luni, apoi se oprește. Dacă se obține remisiune parțială (reducerea proteinuriei cu > 50%) se continuă ciclosporinum 12-24 luni sau nedefinit, în funcție de răspuns.

1.C) Glomeruloscleroză focală și segmentară

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 16 săptămâni (terapie de linia I). Dacă se obține remisiune completă, doza se reduce cu 0,2-0,5 mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependență sau corticointoleranță, se adaugă cyclophosphamidum, 2-3 mg/kg corp zi, po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obține răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependență sau intoleranță (corticoizi, ciclofosfamidă), se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a). Dacă se obține răspuns, se scade doza de ciclosporin după 3 luni și continuă cu doza redusă 12-24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice > 30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

2.A) Sindrom Goodpasture

Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni.

2.B) Vasculite pauciimune

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Terapie de linia a II-a (în cazul lipsei de răspuns, recăderi, efecte adverse ale corticoterapiei sau citotoxicelor): Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu Rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

2.C) Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluție subacută

Terapie de linia I: (i)Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

2.D) Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NIGa)

Terapie de linia I (indicată în NIGa + eRFG > 60 mL + proteinurie > 0,5 g/24 ore): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei ± blocanți receptori angiotensină 1 ± diuretice, cu monitorizare [(dacă proteinuria scade sub 0,5 g/24 ore, se continuă nedefinit, cu monitorizare trimestrială (PA, eRFG; proteinurie; sediment urinar)].

Terapie de linia a II-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 3 luni de terapie de linia I și în NIGa + eRFG > 60 mL + proteinurie > 1,0 g/24 ore): metilprednisolon 1 g iv/zi, 3 zile, în lunile 1, 3, 5 + prednisonum 0,5 mg/kg corp în zile alterne, 6 luni.

Terapia de linia a III-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de terapie de linia a II-a sau la scăderea eRFG): prednisonum 0,5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp zi, 2 ani.

2.E) Nefropatie lupică clasele III și IV

Terapie de linia I: prednisonum 1 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500 mg la 2 săptămâni, 3 luni.

Terapie de linia a II-a [indicată de lipsă de răspuns (persistența activității nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie > 1 g/24 ore) la Terapia de linia I] sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

2.F) Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecției cu virusul hepatitei C

Terapie de linia I: prednisonum 0,5 mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3-6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi, 3-6 luni, urmat de tratament antiviral (vezi Tratamentul infecției cu virusul hepatitei C).

Terapie de linia a II-a [indicată de lipsă de răspuns (persistența activității nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie > 1 g/24 ore) la Terapia de linia I] sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

Monitorizare

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie;
7. \pm nivelurile serice ale ciclosporinum.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu prednisonum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

DCI: CINACALCET HIDROCLORID

Indicații

Cinacalcet hidrocloreid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;
2. absența corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceștia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată $> 10,2$ mg/dL) și hiperfosfatemiei ($> 5,5$ mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei și reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată $\geq 8,4$ mg/dL;
4. aluminemie < 20 mg/L sau între 20-60 mg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

Tratament

Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreținere: între 30-180 mg/zi și trebuie individualizată (uzual 60-90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2-4 săptămâni prin creșterea secvențială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150-300 pg/mL), fără apariția hipocalcemiei:

30 mg/zi \rightarrow 30 mg x 2/zi \rightarrow 90 mg/zi \rightarrow 60 mg x 2/zi \rightarrow 90 mg x 2/zi, în funcție de:

1. în funcție de calcemie (clinic și paraclinic):
 - a. calcemie totală corectată $> 8,4$ mg/dL - doza de cinacalcet este menținută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;
 - b. calcemie totală corectată între 7,5-8,4 mg/dL și/sau apariția semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se crește concentrația calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaților vitaminei D (dacă fosfatemia este $< 5,5$ mg/dL și produsul fosfocalcic < 55 mg²/dL²). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie și reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;
 - c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creșterea calcemiei $> 8,4$ mg/dL și dispariția semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcție de nivelul iPTH seric:

- a. între 150-300 pg/mL - se menține aceeași doză;
- b. peste 300 pg/mL - se crește doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2-4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariția hipocalcemiei;
- c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).
2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5-8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.
3. iPTH sub 150 pg/mL.

4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a. persistența iPTH peste 500-800 pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;

2. Fosfatemie și produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;

3. iPTH - lunar în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi trimestrial;

4. Aluminemie - anual.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

DCI: CETRORELIXUM

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)

- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal. Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal.

Nivele de FSH normal sau scăzut.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Prevenirea ovulației premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina

- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu PapaNicolau - normal

- Culturi sterile din col și sperma partenerului

- Uter și cel puțin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic și în condiții ce permit instituirea de urgență a tratamentului în cazul apariției reacțiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecție poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor și simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecințele acesteia și necesitatea unei intervenții medicale imediate.

Conținutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineața, fie seara. După prima administrare se recomandă ținerea sub observație a pacientei timp de 30 minute pentru siguranța că nu apar reacții alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situații trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulației.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulației.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcție de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIȘTI GnRH (CETRORELIXUM):

1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului;
 2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcție de ora administrării);
 3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ≈ 14 mm);
 4. Administrare de FSH 225 UI și 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului;
 5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm);
 6. Administrare hCG 10000 UI în ziua a 10 a ciclului
- V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne;

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoza, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament.

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatită B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35-40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației);

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni.

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150-200 pg/ml pentru un folicul evolutiv;

- Dozare de Progesteron în ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l).

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea picului de LH seric/urinar în ziua 8-9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă);

- Temperatura bazală.

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

● normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml);

● dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare;

Prezintă mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH;

- amânarea administrării de hCG (coasting);

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală);

- se poate face reducere foliculară.

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal;

- creștere în greutate;

- distensie abdominală ușoară;

- ovare de 5-8 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutatei și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascita moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutatei și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma severă:

- ascita, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie;
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină și heparină;
- prudență deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteza, toracocenteza;

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de măturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără;
- masa corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10-14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la substanța activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidități: Paciente cu afecțiuni renale sau hepatice moderate sau severe

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauză

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleași condiții de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialiști ginecologi, endocrinologi cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Județene de Asigurări de Sănătate.
COMISIA DE OBSTETRICA-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroza, artralgi, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire și semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)
3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.
4. imagistica - rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră
5. Anatomopatologie cu imunohistochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârsta și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

Aceste cut-offuri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.

Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru >1cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidențiază celulele somatotrope.

II. Tratament

Obiective:

- a. înlăturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelelor IGF-1,
- c. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenomele și macroadenomele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor. Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

În cazul tumorilor de peste 2 cm a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică:

- a) Agoniștii dopaminergici (bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală - la pacienți cu nivele mult crescute ale prolactinei și/sau nivele GH și IGF-1 modest crescute - ca terapie adițională la agoniștii de somatostatin la pacienții parțial responsivi la o doză maximală, în doza de 2-4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, etc.) - se leagă de subtipurile 2 și 5 de receptori de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și determinând scăderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: balonarea și crampele abdominale în primele luni de tratament.

Frecvent apar multipli calculi biliari mici și nămol biliar dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită.

c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant) - este indicat la pacienții cu niveluri persistent crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte preparate medicamentoase. Poate fi administrat ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (<2 % din pacienți).

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la:

- pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doza maximă timp de 6 luni.

- pacienți la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin tratament medicamentos în doza maximă timp de 6 luni și au contraindicații la chirurgie

- pacienți cu contraindicații pentru tratamentul medicamentos

Efectele radioterapiei se evaluează după o perioadă de 10-15 ani în cazul radioterapiei convenționale și 2-5 ani în cazul radiochirurgiei stereotactice (Gamma Knife și Cyber Knife).

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, riscul apariției unor tumori secundare.

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicații:

1. În microadenoamele hipofizare (<10 mm) și tumorile hipofizare cu diametrul de 10-20 mm, chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecția nu este completă, se administrează tratament medicamentos conform protocolului (analogi de somatostatin, terapie combinată); dacă efectul este parțial după 6 luni cu doza maximă de tratament medicamentos, se aplică radioterapia și se continuă tratamentul medicamentos până ce radioterapia are efect (minim 5 ani)

2. În tumorile hipofizare mari (peste 20 mm), fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).

Dacă răspunsul este parțial după 6 luni de tratament cu doza maximă de analog de somatostatină, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale. Dacă medicația și chirurgia nu normalizează producția de GH și/sau IGF1, se adaugă radioterapia supravoltată sau radiochirurgia.

3. În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categoriile de pacienți eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

A. Pacienți cu macroadenoame hipofizare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică.

B. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante.

C. Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dublă terapie

D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medicală și specificată în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medicală în dosarul pacientului.

Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menținerii contraindicației chirurgicale se va indica o nouă cură de radioterapie, după care pot redeveni eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatină.

E.*) La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

*) Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți)

2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză - TOTG (75 g glucoză p.o. la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 1 ng/ml în cursul TOTG, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui TOTG la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore \geq 2.5 ng/ml confirmă acromegalie activă.

c. IGF1. Cel puțin două valori crescute, în prezența tabloului clinic sugestiv, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau RMN pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbați).

- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual

- Electrocardiograma (EKG)

- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanță pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicațiile cardiovasculare

- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign

- Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP)

- criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn

IV. DOZE

LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului. Pentru Lanreotidum PR: se recomandă începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Dacă se obține un control terapeutic optim se poate înlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va crește doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doză de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile, doza se poate crește la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1ng/l și cu nivele scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (octreotidum LAR) sau se poate crește intervalul de administrare (Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog

V. MONITORIZAREA ACROMEGALIILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH în TTOG, IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curente;

După 3 ani de tratament fără întrerupere, la pacienții cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH în TOTG sub 1 ng/ml
- IGF1 normal pentru vârstă și sex

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar care s-a redus cu >50% din valoarea inițială

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau

● media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.

- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu >50% din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard).

- Masă tumorală hipofizară evolutivă.

VI. ALGORITM TERAPEUTIC

A. La inițierea terapiei cu analog de somatostatin avizul Comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament răspunsul este parțial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea unor doze mai mari: lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni, respectiv octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile.

Pentru Octreotidum LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parțial, se poate cere Comisiei CNAS creșterea dozei la 40 mg la 28 zile.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni de la inițierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.

D. Dacă după cel puțin 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant are obligația de a propune o măsură terapeutică suplimentară, după caz:

- schimbarea preparatului de analog de somatostatină în doză maximă (Octreotidum LAR 40 mg/28 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile, respectiv Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile cu Octreotidum LAR 40 mg/28 zile)

- asocierea tratamentului cu Cabergolină (agonist dopaminergic) în doză de 2-4 mg/săpt

- în cazul pacienților cu răspuns parțial la asocierea terapeutică analog de somatostatină și cabergolină se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatină (Octreotidum LAR doza de 30 mg/28 zile sau Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant în doză de 40 mg/săptămână cu posibilitate de creștere până la 80 mg/săptămână.

Pentru asocierea Pegvisomantului este necesară iradierea hipofizară prealabilă, cu excepția pacienților tineri, de vârstă fertilă (<40 ani), fără insuficiență gonadotropă la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

- în cazul pacienților fără răspuns la asocierea terapeutică analog de somatostatină și cabergolină se poate opta pentru tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanți de receptor al GH: Pegvisomant)

Pentru pacienții cu nivele normalizate ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

- chirurgie (pentru pacienții neoperați, care nu au contraindicație pentru chirurgie)

- radioterapie (pentru pacienții anterior operați sau cu contraindicație pentru chirurgie) - excepție făcând pacienții tineri de vârstă fertilă, operați, fără insuficiență gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

Medicul evaluator va cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligația de a transmite imediat documentația justificativă către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicației. Până la obținerea aprobării Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză + media GH bazal)

e. În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim dar cu istoric (absența tratamentului chirurgical/ radiochirurgical) și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii, medicația cu analog de somatostatin nu va fi întreruptă.

f. Pacienții la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost inițiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru > 2 cm) pierd indicația de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, căpătând indicație chirurgicală.

CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

• Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă după 12 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) și cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie).

• Pacienților cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină cu eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot redeveni eligibili conform condițiilor de includere.

• Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate și comunicate comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit)

• Complianța scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați, supuși radioterapiei, care au primit (inclusi în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol).

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care deși au fost operați și supuși radioterapiei, nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

NOTA: Radioterapia nu este obligatorie la pacienții tineri de vârstă fertilă, operați, fără insuficiență gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

Acești pacienți pot beneficia de tratament cu Pegvisomant pe o perioadă variabilă, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. Evaluarea obligatorie pentru tratamentul cu pegvisomant este aceeași cu cea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile încadrării în indicația 1 sau 2 menționată mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni)

VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 20 mg pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I.

Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5-10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/ administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolină în doză de 2-4 mg/săpt.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4-5 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5-10 mg/zi în paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficiență

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (câmpimetrie computerizată) și acuitate vizuală

pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinina, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron / estradiol la pacienții iradiați.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional ecocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. După 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

Nota: În cazul pacienților tratați cu Pegvisomant în monoterapie la care IGF-1 nu s-a normalizat după 6 luni de tratament cu Pegvisomant în doză maximă, se poate opta pentru asocierea terapeutică analog de somatostatina și blocant de receptor de GH.

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant

1. Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice

2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

3. Lipsa de complianță a pacientului/ personalului medical la monitorizarea tratamentului.

XI. PRESCRIPTORI: Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 62, cod (H005E) a fost modificat și completat potrivit anexei 6 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 6) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

Clasificare OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010) (Bosman FT, Cameiro F, Hruban RH, Thelse ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010), recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 2%)

2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 3-20%)

3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 >20%)

4. Carcinoame mixte adeno-neuroendocrine, MANEC

5. Leziuni hiperplazice și preneoplazice - leziuni "tumor-like"

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006;449:395-401):

Grading propus pentru TNE		
Grad	Număr mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20

G3	> 20	> 20
----	------	------

*) HPF-high power field=2mm², cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (ex interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID), în cazul TNE G1 și G2, de ansa mijlocie, care au progresat. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este mandator

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A și sinaptofizina. Enolaza specific neuronală (NSE) și CD56 sunt adesea pozitivi în TNE-GEP, dar fără a fi specifici acestei entități tumorale. Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică și stabilirea gradului tumoral este indexul de proliferare Ki-67.

În cazuri selecționate colorații specifice pentru hormoni: serotonina, gastrina, insulina, glucagon, VIP, precum și imunohistochimie pentru receptori de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină: radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă, superioară sau inferioară, scintigrafia osoasă cu tehneciu (dacă există simptomatologie specifică).

Metodele imagistice pentru determinarea extinderii bolii sunt: TC torace, abdomen și pelvis, RMN, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă.

Metode cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina - Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi ¹¹C-5HTP sau ⁶⁸Galium. PET-CT cu ¹⁸FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice.

3. Criterii biochimice umorale

Markerii umorali biochimici relevanți: cromogranina A, care reprezintă un marker general de TNE. La tumorile G3 cromogranina A poate fi adesea normală, dar enolaza specific neuronală poate fi utilă ca marker general de TNE. Pentru tumorile carcinoide (de intestin subțire) se recomandă măsurarea 5-HIAA, serotoninei și a cromograninei A.

Markeri umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine: gastrină, insulină, glucagon, ACTH like, VIP, calcitonina, normetanefrine/metanefrine.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată)

2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie)

3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizina, NSE și indexul de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonina și acid 5 hidroxiindol acetic (5-HIAA) cu semnificație clinică, susțin diagnosticul de TNE funcțională. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici, în cazuri selecționate.

Atragem atenția asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: inhibitori de pompa protonică, antagoniști de receptori H2, insuficiență renală, HTA arterială, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, hepatita cronică, pancreatita, gastrita atrofică cronică, sd. de colon iritabil, artrita reumatoidă, BPOC, hipertiroidism, diferite adenocarcinoame, etc).

4. Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT)

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid), ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ), la care la un bilanț imagistic de urmărire se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatină cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale.

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu⁹⁰-DOTATOC și Lutețiu¹⁷⁷-DOTA-octreotat

7. Tratament medical imunologic cu Interferon

Protocol de tratament

I. Principii

1. Rezeția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 metastazate.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică și nivelul seric de hormoni. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg la 4 săptămâni în TNE G1 și G2, de ansa mijlocie care au progresat.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.

5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

Diagnostic histopatologic de tumora neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67, funcțională sau nefuncțională, cu tumora prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator.

Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinar).

Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3, cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut.

Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH like, calcitonina) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică), vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatin demonstrați în masa tumorală.

III. Criterii de urmărire terapeutică

a) simptomatologie clinică de sindrom carcinoid

b) markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA

c) evaluarea volumului tumoral

Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament, apoi la 6 luni de tratament. Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni.

Rezultatele evaluării:

a) ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice

b) scăderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal

c) stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic

justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.

IV. Posologie

● Octreotid (forme cu eliberare prelungită-LAR) 20 sau 30 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni(28 de zile), cu posibilitatea creșterii dozei până la maxim 60 mg/lună.

● Doza inițială este 20 mg, im. la fiecare 4 săptămâni.

● Pentru efectul anti-proliferativ doza inițială recomandată este de 30 mg la fiecare 4 săptăm.

- Lanreotid

- Lanreotid PR - 30 mg i.m. la 14 zile, cu posibilitatea creșterii dozei la maxim 30 mg i.m. la 7 zile

Doza inițială este de 30 mg Lanreotid PR, i.m. la fiecare 14 zile. În condițiile unui răspuns nesatisfăcător la evaluarea de 3 luni post-terapie, se poate trece la administrarea de Lanreotid

Autogel 120 mg la 28 de zile

- Lanreotid Autogel 120 mg -soluție injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. a 120 mg

lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotidă administrată la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatină cu acțiune scurtă (Octreotid 100 mg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid PR 30 mg i.m. la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR 20 mg, i.m. odată pe lună. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60mg/lună, iar de Lanreotid autogel 120mg/lună.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injecție. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face într-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată de medicul curant
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin satisfăcător, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu este eficientă la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni

VI. Procedura de avizare a terapiei:

La inițierea terapiei cu analog de somatostatina avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru 3 luni de tratament, cu doza inițială (vezi posologia și Monitorizare)

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creșterii ritmului acestei doze, reevaluările se vor face la 6 luni (rezultatele vor fi trimise imediat după evaluare comisiei CNAS care va reaviza continuarea tratamentului cu analogi de somatostatină).

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluarea de 3 luni necesitatea creșterii dozei el are obligația de a transmite în 14 zile documentația justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice și va solicita evaluarea după 3 luni a noii doze. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite în 14 zile Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

VII. Criterii de întrerupere a terapiei

progresia bolii, evidențiată imagistic, dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor

lipsa de complianță la tratament și monitorizare

decesul pacientului

VIII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 63, cod (H006C) a fost modificat și completat potrivit anexei 7 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 7) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: OCTREOTIDUM

Eliminat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 64, cod (H008E) a fost eliminat prin abrogarea poziției 64 din anexa 1, conform pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 461 din 18 mai 2010, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 386 din 10 iunie 2010.

DCI: SOMATROPINUM

Abrogat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 65, cod (H009E) a fost abrogat de subpct. 50) al pct. 2 al art. I din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014.

OCTREOTIDUM

Eliminat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 66, cod (H010C) a fost eliminat prin abrogarea poziției 64 din anexa 1, conform pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 461 din 18 mai 2010, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 386 din 10 iunie 2010.

DCI: SOMATROPINUM

I. Definiția afecțiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW) este o afecțiune genetică definită prin: hipotonie neonatală cu marcate dificultăți alimentare și deficit de creștere în primele luni de viață, dismorfie facială caracteristică, hipostatură, extremități mici, obezitate cu debut în copilărie, hipogonadism, retard mental ușor/moderat și comportament particular.

II. Stadializarea afecțiunii

Sindromul Prader Willi evoluează practic în 2 etape mari:

- Prima etapă caracterizată prin hipotonie marcată și dificultăți la alimentare (copilul necesitând frecvent gavaaj), care duc la creștere insuficientă; etapa este limitată la primele luni de viață până la un an;
- A doua etapă debutează de obicei în jurul vârstei de un an și constă în creșterea apetitului cu consum exagerat de alimente care duce la apariția unei obezități marcate. Dezvoltarea psiho-motorie este ușor/moderat întârziată.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Hipersensibilitatea la somatotropină sau la oricare dintre excipienții produsului contraindică începerea medicației cu hormon de creștere.

Diagnosticul de SPW trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Tratamentul cu hormon de creștere la pacienții cu SPW este indicat a fi început după vârsta de 2 ani.

Boala afectează în mod egal ambele sexe și tratamentul se face la fel la băieți și la fete.

Se recomandă ca tratamentul să fie introdus după realizarea unui bilanț: dozarea hormonului de creștere, măsurarea IGF-1, înregistrarea unui traseu polisomnografic.

La pacienții cu deficit izolat de STH instalat în copilărie (fără manifestări de boală hipotalamohipofizară sau antecedente de iradiere craniană), trebuie recomandate două teste în dinamică, exceptându-i pe cei cu concentrație mică de IGF-1 (scorul deviației standard < 2) la care se poate efectua un singur test. Valorile limită ale testului în dinamică trebuie să fie stricte.

În sindromul Prader-Willi tratamentul nu este indicat la copiii cu un ritm de creștere mai mic de 1 cm pe an, dar și la cei la care cartilajele de creștere sunt deja închise.

La pacienții adulți cu SPW, experiența privind tratamentul de lungă durată este limitată.

Dacă se instalează diabetul zaharat, se întrerupe administrarea de hormon de creștere.

Nu se recomandă începerea tratamentului în apropierea debutului pubertății.

IV. Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

GENOTROPIN(R) 16 UI (5,3 mg); GENOTROPIN(R) 36 UI (12 mg) - Somatotropinum

Dozele și schema de administrare trebuie să fie individualizate.

Somatropin se administrează injectabil, subcutanat, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

În SPW tratamentul duce la îmbunătățirea creșterii și a compoziției organismului (raportului masă musculară/țesut gras) la copii.

În general, se recomandă doza de 0,035 mg somatotropină/kg/zi sau 1 mg somatotropină/m²/zi. Doza zilnică nu trebuie să depășească 2,7 mg somatotropină.

Dozele recomandate la copii

Indicație	Doza zilnică în mg/kg	Doza zilnică în mg/m ²
Sindromul Prader-Willi la copii	0,035	1

Tratamentul cu hormon de creștere se recomandă în general până la închiderea cartilajelor de creștere.

Somatropin nu trebuie amestecat cu alte medicamente și trebuie reconstituit numai cu ajutorul solventului furnizat.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se realizează prin evaluare periodică (la 3 luni), cu aprecierea creșterii și dozarea GH.

În caz de miozita (foarte rar), se administrează o formă de Somatropin fără meta-cresol.

Somatotropina poate induce rezistență la insulină și, la anumiți pacienți, hiperglicemie. De aceea, pacienții trebuie supravegheați pentru a se evidenția o eventuală intoleranță la glucoză.

La pacienții cu diabet zaharat manifest, înstituirea tratamentului cu somatotropină poate necesita ajustarea terapiei antidiabetice.

Se recomandă insistent testarea funcției tiroidiene după începerea tratamentului cu somatotropină și după modificările dozei.

În cazul deficitului de hormon de creștere secundar tratamentului afecțiunilor maligne, se recomandă urmărirea atentă a semnelor de recidivă a neoplaziei.

Copiii care șchiopătează în timpul tratamentului cu somatotropină trebuie examinați clinic privitor la posibile deplasări ale epifizelor la nivelul șoldului.

Dacă apar cefalee severă/recurentă, tulburări de vedere, greață și/sau vărsături, se recomandă examinarea fundului de ochi pentru evidențierea unui eventual edem papilar.

La pacienții cu risc crescut pentru diabet zaharat (de exemplu, antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat, obezitate, rezistență severă la insulină, acanthosis nigricans) trebuie efectuat testul de toleranță la glucoză orală.

Doza optimă a hormonului de creștere trebuie verificată la fiecare 6 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Somatropin nu trebuie utilizat dacă există semne de activitate tumorală; tratamentul antitumoral trebuie definitivat înaintea începerii terapiei cu Somatropin.

Somatropin nu trebuie utilizat pentru stimularea creșterii la copiii cu nucleii de creștere epifizari închiși.

Pacienții cu afecțiuni acute severe, cu complicații survenite după intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatisme, insuficiență respiratorie acută sau stări similare, nu trebuie tratați cu Somatropin.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt în condițiile efectuării transplantului renal.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt dacă apare sarcina.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitățile Genetică Medicală, Pediatrie sau Endocrinologie.

DCI: PEGVISOMANTUM

Eliminat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 68, cod (H012E) a fost eliminat prin abrogarea poziției 68 din anexa 1, conform pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 461 din 18 mai 2010, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 386 din 10 iunie 2010.

DCI: IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ

I. Utilizare în condiții de spitalizare de scurtă durată într-o secție de neurologie

Indicații

- Tratamentul de consolidare a remisiunii în neuropatiile imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice)

- Tratamentul de consolidare a remisiunii în miopatiile inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienții cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi

- Tratamentul pacienților cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timentomie

- Tratamentul afecțiunilor paraneoplazice ale sistemului nervos central și al encefalitei Rasmussen

Doza: 1-2 g/kg corp/cură

Durata curei: 2-5 zile

Repetiția curelor la 4-6 săptămâni

II. Utilizare în condiții de spitalizare în secția de neurologie sau terapie intensivă neurologică

Indicații

- Tratamentul poliradiculonevritei acute Guillain Barre
- Tratamentul decompensărilor acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune
- Tratamentul acut al crizei miastenice

Doza: 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 5 zile

DCI: RIBAVIRINUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

Tratament

Ținta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedectabil.

Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Ribavirinum
1-2 (eRFG > 60 mL/min)	800-1200 mg în două doze
3-4 (eRFG 15-59 mL/min)	400-800 mg (Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min)
5 (eRFG < 15 mL/min)	Nu este recomandată

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapie anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Peginterferonum alfa 2b
1-2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg-sapt., s.c.
3-4 (eRFG 15-59 mL/min)	1 mcg/kg-sapt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg-sapt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC).

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Doza Peginterferonum alfa 2a
1-2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3-4 (eRFG 15-59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg-săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.
 În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: LAMIVUDINUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Lamivudium, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30-50	10-29	< 10	HD
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 10 mg, p.o. la 24 ore

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: INTERFERONUM ALFA 2B

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unități/săptămână.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unități x3/săptămână.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: ENTECAVIRUM

Indicații

Pacienții cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30-50	10-29	< 10	HD
Entecavirum	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.25 mg p.o. la 24 ore	0.15 mg p.o. la 24 ore	0.05 mg p.o., la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum	1 mg p.o.	0.5 mg p.o.	0.3 mg p.o.	0.1 mg p.o.	Administrare

(la non-responsivi la lamivudina)	la 24 ore	la 24 ore	La 24 ore	la 24 ore	după HD
-----------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	---------

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30-50	10-29	< 10	HD
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	?	10 mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

DCI: CASPOFUNGINUM

Indicații

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3

- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

A. Contactul cu sectorul sanitar:

- 1) Fără contact [1]
- 2) Contact fără proceduri invazive [2]
- 3) Contacte repetate cu proceduri invazive [3]

B. Tratament AB:

- 1) Fără AB [1]
- 2) Cu AB în antecedente [2]

C. Caracteristicile pacientului:

- 1) Tânăr - fără comorbidități [1]
- 2) Vârstnic cu comorbidități [2]
- 3) Pacient imunodeprimat: [3]
 - > AIDS
 - > BPOC
 - > Cancer
 - > BMT

Tratament

Schema de tratament:

Se inițiază tratamentul cu Caspofungin și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

DCI: VORICONAZOLUM

Indicații

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

A. Contactul cu sectorul sanitar:

- 1) Fără contact [1]
- 2) Contact fără proceduri invazive [2]
- 3) Contacte repetate cu proceduri invazive [3]

B. Tratament AB:

- 1) Fără AB [1]
- 2) Cu AB în antecedente [2]

C. Caracteristicile pacientului:

- 1) Tânăr - fără comorbidități [1]
- 2) Vârstnic cu comorbidități [2]
- 3) Pacient imunodeprimat: [3]
 - > AIDS
 - > BPOC
 - > Cancer
 - > BMT

Tratament

Schema de tratament:

Se inițiază tratamentul cu voriconazol și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezesescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză și infecții severe cu alte mucegaiuri. În infecțiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x 2/zi.

- oral (comprimate și suspensie):

- Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi

- Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

DCI: MITOXANTRONUM

Indicațiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

formă secundar progresivă a SM

în cazul eșecului tratamentului imunomodulator

MITOXANTRONUM (NOVANTRONE) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat și înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (și de către alte autorități naționale, inclusiv de către ANM din România) ca modificador al evoluției SM

Efectele dovedite ale produsului:

scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică

ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă și SM progresiv-recurenta,

dar,

cu riscul reacțiilor adverse importante

- hematologice

- cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt rigurose realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

12 mg/m² suprafață corporală i.v. o dată la 3 luni

o doză maximă cumulativă de 140 mg/m² suprafață corporală

în total 8-12 doze în 2-3 ani

(sub monitorizarea atentă a funcției cardiace, HLG și funcției hepatice)

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției S.M.. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant își asumă responsabilitatea indicației și a supravegherii siguranței și eficacității tratamentului.

SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR

Criterii de indicare a tratamentului imunomodulator:

diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor Mc Donald), forma recurent-remisivă sau formă secundar progresivă

(aceasta din urmă formă având indicația înregistrată doar pentru unele dintre medicamente).

sindromul clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic)

Contraindicații ale tratamentului imunomodulator:

lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM

SM forma primar-progresiva

tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă

sarcina în evoluție

intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare

alte afecțiuni: afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii

Eșecul terapeutic la o formă de tratament imunomodulator este definit când sub tratament un pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puțin 4 recăderi într-un an.

Urmărirea evoluției sub tratament a pacienților cu S.M. aflați sub o forma de tratament imunomodulator este recomandabil a se face prin:

o examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)

o evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)

o evidența anuală a numărului de recăderi clinice

o examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicația)

Eșecul tratamentului imunomodulator consta în:

prezența a 4 sau mai multe puse pe an (v. definiția de mai sus a eșecului terapeutic)

progresia continuă a bolii

reații adverse severe

În aceste condiții se iau în considerare:

întreruperea tratamentului imunomodulator

schimbarea medicamentului imunomodulator

asocierea altor medicamente simptomatice

asocierea corticoterapiei de scurtă durată

administrarea unui medicament imunosupresor.

Medicamentele utilizate pentru tratament imunomodulator sunt:

interferon beta 1a (REBIF) cu administrare s.c. 3 doze/săptămână (doze de 22 sau 44 micrograme per doză; se recomandă inițierea cu doza de 22 micrograme și ulterior continuarea cu 44 micrograme)

interferon beta 1 a (AVONEX) cu administrare i.m. o doză/săptămână (doză de 30 micrograme per doză)

interferon beta 1 b (BETAFERON) cu administrare s.c. o doză la 2 zile (doză de 8 milioane UI per doză)

glatiramer acetat (COPAXONE) cu administrare s.c. o doză zilnic (doză de 20 mg per doză)

INDICAȚII ALE TRATAMENTULUI IMUNOMODULATOR:

1. Sindromul clinic izolat:

BETAFERON sau AVONEX în raport cu complianța pacientului

2. SM forma clinic definită cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5.5

oricare dintre cele 4 preparate de mai sus, în funcție de complianța pacientului și dinamica bolii

în cazul interferonului beta 1a, dacă pacientul până la inițierea tratamentului a avut recăderi mai frecvente sau agravare clinică evidentă în ultimii 1-2 ani, se preferă interferonul beta cu administrare în doze mai mari și mai frecvente, respectiv REBIF sau BETAFERON

3. În forma secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5, singurul preparat înregistrat și aprobat este produsul interferon beta 1 b (BETAFERON)

4. În formele progresive cu recăderi este indicat și preparatul REBIF (interferon beta 1 a în doza de 44 micrograme s.c de 3 ori pe săptămână)

NATALIZUMAB

Este indicat în cazul în care un pacient aflat deja sub unul din tratamentele de mai sus are o agravare clinică evidentă corelată cu scăderea responsivității sau la pacienții cu forme severe de la început, NU raportat la scorul EDSS ci la dinamica bolii (adică cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM craniană recentă) - în concordanță cu criteriile EMEA.

Mod de administrare:

300 mg în piv la interval de 4 săptămâni

Precauții și contraindicații:

excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive

excluderea altor infecții produse de germeni condiționat patogeni

hipersensibilitatea la NATALIZUMAB

tratament anterior sau simultan cu alte imunosupresoare

boli hepatice preexistente

sarcina și alăptarea

Pe durata tratamentului pacientului trebuie monitorizat clinic, biologic și imagistic pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave:

leucoencefalopatie multifocală progresivă

infecții în special cu germeni condiționat patogeni

insuficiență hepatică
reacții de hipersensibilitate

În oricare dintre aceste situații tratamentul trebuie întrerupt de urgență

DCI: FULVESTRANTUM

Definiția afecțiunii:

Cancer mamar avansat

Stadializarea afecțiunii:

Stadiul avansat loco-regional sau metastazat (stadiile III și IV)

I. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

vârsta, sex: femei în post-menopauza;

parametrii clinico-paraclinici:

- tumori cu receptori pentru estrogeni prezenți;

- cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă sau în caz de evoluție sub tratament cu un antiestrogenic.

II. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

doza: 250 mg administrată la intervale de 1 lună, intramuscular lent, în mușchiul fesier;

scăderea dozelor: NU ESTE APLICABIL;

perioada de tratament: până la progresia bolii.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

parametrii clinico-paraclinici:

- examen fizic,

- examene de laborator ale sângelui

- imagistica (Rx, echo sau CT)

periodicitate: evaluarea răspunsului la interval de 3 luni

Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele contraindicații pentru fulvestrant:

Contraindicații:

paciente cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

pe perioada sarcinii și alăptării;

în caz de insuficiență hepatică severă.

Co-morbidități: insuficiența hepatică severă.

Non-compliant nu este aplicabil

IV. Reluare tratament (condiții) - NU ESTE APLICABIL

V. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

DCI: BEVACIZUMABUM

I. Definiția afecțiunii

- cancer colorectal

- cancer mamar

Punctul I. Definiția afecțiunii din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM se modifică și se înlocuiește potrivit pct. 1 al anexei 7 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 7 al art. I din același act normativ.

II. Stadializarea afecțiunii: metastatic

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

1. Cancer colorectal:

- a) pacienți cu sau fără tratament anterior pentru stadiul metastatic;
 - b) vârsta > 18 ani
 - c) funcție hepatică, renală și cardiovasculară în limite normale
2. Cancer mamar:
- a) Cancer mamar documentat citologic/histopatologic
 - b) Stadiu metastatic documentat imagistic
 - c) Vârsta > 18 ani

Punctul III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.) din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM se modifică și se înlocuiește potrivit pct. 2 al anexei 7 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 7 al art. I din același act normativ.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

1. Cancer colorectal:

- a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia specifică;
- b) se recomandă ca tratamentul să se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice citostatice)

2. Cancer mamar

- a) Schema terapeutică recomandată: paclitaxel + bevacizumab, tratament de prima linie
- b) Doza de Avastin este de 10 mg/kg, administrată o dată la fiecare 2 săptămâni sau 15 mg/kg, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie i.v.
- c) Paclitaxel: 175 mg/mp la 3 săptămâni sau 80 mg/mp/săptămână

Punctul IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) DCI: BEVACIZUMABUM se modifică și se înlocuiește potrivit pct. 3 al anexei 7 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 7 al art. I din același act normativ.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de 3 luni. În caz de progresie se întrerupe tratamentul
- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.
- Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul testării urinei prin metoda dipstickurilor, înainte de începerea tratamentului și în timpul tratamentului. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

VI. Criterii de excludere din tratament:

- intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- metastaze cerebrale

Tratamentul se oprește în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe:

- perforație gastro-intestinală.
- fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4
- evenimente tromboembolice arteriale.
- embolism pulmonar, care pune în pericol viața (Gradul 4), iar pacienții cu embolism pulmonar de Grad ≤ 3 trebuie atent monitorizați.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală): nu se aplică

VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.

I. Definiția afecțiunii

Avastin în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.

II. Stadializarea afecțiunii

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent

III. Criterii de includere:

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

- Vârsta > 18 ani, status de performanță ECOG 0-1.
- Alta histologie decât cea cu celule suavoase.
- Tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Doza recomandată de Avastin este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, în asociere cu chimioterapia bazată pe săruri de platină

- Tratamentul cu Avastin se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Pacienții vor fi urmăriți imagistic la interval de 3 luni. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Femei însărcinate.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Terapie anticoagulantă recentă (INR > 1.5)
- Istoric de hemoptizie ($\geq 1/2$ linguriță de sânge roșu per episod)
- Boala cardiovasculară semnificativă clinic.
- Metastaze cerebrale netratate.

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

I. Definiția afecțiunii

- cancer colorectal

II. Stadiul afecțiunii

- stadiul metastatic

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic;
- vârsta > 18 ani

- funcție hepatică, renală și cardiovasculară în limite normale

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- 5 mg/kgc, la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc, la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia specifică;
- doza de bevacizumab nu se reduce;

- până la progresia bolii, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice citostaticelor)

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)

- tensiunea arterială (înainte și după fiecare administrare, + zilnic)
- proteinuria (înainte și după fiecare administrare);
- funcția hepatică (lunar);
- investigații imagistice: eco, CT la 2-3 luni sau în funcție de semnele clinice de evoluție

VI. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse: perforație intestinală, proteinurie (peste scor ++), tromboza arterială sau venoasă;

Co-morbidități: antecedente cardiovasculare (de exemplu IMA, AVC, HTA necontrolată)

Non-responder: lipsa oricărui răspuns terapeutic după trei luni de tratament;

Non-compliant: pacientul nu se prezintă la tratament sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

VII. Reluare tratament (condiții) -

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul a) apariției unei tromboze venoase sau b) pentru metastazectomie.

a) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizându-se INR;

b) terapia cu bevacizumab se poate relua la 28 de zile de la intervenția chirurgicală.

VIII. Prescriptori

- medici specialiști oncologie medicală.

I. Definiția afecțiunii

- cancer renal

II. Stadializarea afecțiunii

- stadiul metastatic

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic;

- risc scăzut sau mediu (criterii Motzer);

- vârsta > 18 ani

- funcție hepatică, renală și cardiovasculară în limite normale

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- 10 mg/kgc, q2w, în combinație cu interferon alfa;

- doza de bevacizumab nu se reduce;

- până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice interferon-alfa).

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- tensiunea arterială (înainte și după fiecare administrare, + zilnic)

- proteinuria (înainte și după fiecare administrare);

- funcția hepatică (lunar);

- investigații imagistice: eco, CT la 2-3 luni sau în funcție de semnele clinice de evoluție

VI. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse: perforație intestinală, proteinurie (peste scor ++), tromboza arterială sau venoasă;

Co-morbidități: antecedente cardiovasculare (IMA, AVC, HTA necontrolată)

Non-responder: lipsa oricărui răspuns terapeutic după trei luni de tratament;

Non-compliant: pacientul nu se prezintă la tratament sau refuza deliberat continuarea tratamentului.

VII. Reluare tratament (condiții) -

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul a) apariției unei tromboze venoase

a) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizându-se INR;

VIII. Prescriptori

medici specialiști oncologie medicală.

DCI IMATINIBUM

1. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE

I. INDICAȚII

- Pacienți adulți și copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie granulocitară (mieloidă) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie. - TERAPIE DE PRIMĂ LINIE
- Pacienți adulți și copii și adolescenți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criză blastică.
- Pacienți adulți și copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie. - TERAPIE DE PRIMĂ LINIE
- Pacienți adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie
- Pacienți adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinațiilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R).
- Pacienți adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-R α .

II. DOZE

1. LMC faza cronică - Imatinib 400 mg/zi
 2. LMC faza accelerată și criza blastică - Imatinib 600 mg/zi
 3. Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - Imatinib 600 mg/zi
 4. Boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) - Imatinib 400 mg/zi
 5. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-R α - Imatinib 100 mg/zi;
- O creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

III MODALITĂȚI DE PRESCRIERE

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

- Aceste recomandări sunt valabile pentru toate indicațiile DCI Imatinibum, mai jos fiind individualizate în funcție de patologie.

Modalități de prescriere în funcție de patologie

LGC/LMC

- se prescrie medicamentul inovator pentru pacienți adulți diagnosticați recent cu leucemie granulocitară (mieloidă) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie (inițiere și continuare)
- se prescrie medicamentul inovator pentru pacienți adulți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerate (inițiere și continuare)
- se prescrie medicamentul generic pentru celelalte cazuri, corespunzător indicațiilor din RCP, în acord cu recomandările anterioare.
- pentru pacienții pediatrici la care tratamentul a fost inițiat cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentele generice în acord cu recomandările anterioare.

LLA

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

Boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinațiilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R)

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;

În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-R α

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului

cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;

● În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

Urmărire tratament - conduită terapeutică în funcție de răspuns

Definirea răspunsului la terapia de primă linie cu inhibitori de tirozin-kinaza în LMC faza cronică (conform recomandărilor ELN 2009, ghidului ESMO 2012)

	Răspuns optim Se continuă tratamentul	Atenționare - monitorizare atentă, unii pacienți pot beneficia de schimbarea terapiei - terapie de linia a II-a	Eșec terapeutic - modificarea terapiei - terapie de linia a II-a
3 luni	Ph+ ≤95%, sau BCR-ABL <10%		Ph+ >95%, or BCR-ABL >10%
6 luni	Ph+ ≤35%, or BCR-ABL <10%	Ph+ 35%-65%	Ph+ >65%, or BCR-ABL >10%
12 luni	Ph+ 0, or BCR-ABL ≤1%		Ph+ ≥1%, or BCR-ABL >1%
Orice moment		Pierderea remisiunii moleculare majore	Pierderea răspunsului hematologic complet, pierderea remisiunii citogenetice complete, mutații

IV Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

2. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicații

1. Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.

2. Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc semnificativ de recidivă în urma rezecției tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienților cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.

3. Tratamentul pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

II. Criterii de includere

● Boala extinsă (avansată loco-regional sau metastatică)

● Boala localizată (operabilă)

● Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile și/sau metastatice kit (CD117+) pozitive

● Tumori stromale gastro-intestinale operabile radical cu risc crescut de recidivă/metastazare

- Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extragastrică, marginile chirurgicale microscopice pozitive sau ruptura tumorală spontană sau în cursul intervenției

● Vârsta peste 18 ani

- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
 - Hb >9g/dl, Le > 3000/mmc, N > 1500/mmc, Tr > 100000/mmc
 - Probe hepatice: bilirubina totală <1,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină <3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT și ALT/SGPT) și fosfataza alcalină <5 ori LSN dacă există metastaze hepatice
 - Probe renale: clearance al creatininei >45ml/min (sau echivalent de creatinina serică)

III. Criterii de excludere:

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă
- Necomplianța pacientului

IV. Modalitatea de administrare:

- Doza zilnică recomandată: 400 mg. În cazuri refractare, doza de Imatinib va fi crescută la 800 mg sau se va trece la terapie cu sunitinib
- Pentru dermatofibrosarcom protuberans doza recomandată de imatinib este de 800 mg pe zi (în două prize de 400 mg)
- În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST sau dermatofibrosarcom protuberans, recidivate și/sau metastatice tratamentul a fost continuat până la progresia bolii
- Pentru tratamentul adjuvant al cazurilor de GIST operate cu risc de recidivă, durata tratamentului cu imatinib este de 36 luni.

V. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Evaluarea eficacității va fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se evidențiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienți se pot observa doar modificări ale densității tumorale evidențiate prin tomografie computerizată (TC), sau aceste modificări pot precede o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât și densitatea tumorală evidențiate prin TC, sau modificările persistente, evidențiate prin IRM, trebuie să fie considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral și poate fi utilă în cazurile incerte.

VI. Reluare tratament (condiții): N/A

VII. Modalități de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

VIII. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maxim 10 zile de către medicul prescriptor (telefonic, prin fax sau e-mail)

MONITORIZAREA EFICACITĂȚII, TOLERABILITĂȚII ȘI EFECTELOR ADVERSE ÎN CAZUL SWITCH-ULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI IMATINIBUM

Datorită faptului că DCI Imatinibum este un medicament la care este preferabil să nu se asume riscuri în materie de eficacitate și siguranță datorită unor caracteristici legate de indicele terapeutic și că la nivel internațional s-au raportat cazuri în care răspunsul terapeutic nu a fost menținut după switch-ul terapeutic, Agenția Națională a Medicamentului și Casa Națională de Asigurări de Sănătate dispun monitorizarea următoarelor aspecte:

- Menținerea răspunsului terapeutic în cazul tuturor indicațiilor DCI Imatinibum (răspunsul terapeutic, precum și modalitățile de monitorizare sunt definite pentru fiecare entitate clinică în cadrul prezentului protocol)
- Apariția efectelor adverse

Rezultatele acestei monitorizări sunt transmise la fiecare 3 luni Ministerului Sănătății, care le publică pe site-ul sau. Ministerul Sănătății realizează o analiză semestrială a rezultatelor transmise și o publică pe site-ul său.

Dacă se constată apariția efectelor adverse sau lipsa de eficacitate la mai mult de 30% dintre pacienții tratați cu forma generică a DCI Imatinibum (constatare obiectivă în urma analizei rezultatelor monitorizării publicate pe site-ul Ministerului Sănătății), prevederile prezentului protocol se modifică în termen de 30 de zile de la constatare.

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 84 cod (L008C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 8 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 8) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: BORTEZOMIBUM

1. Definiția afecțiunii

Mielomul Multiplu (MM) este o hemopatie malignă, caracterizată prin proliferarea malignă a celulelor plasmactice din măduva osoasă (celule mielomatoase), care produc o dereglare a

funcției normale a măduvei osoase, distrugerea localizată a osului, secreția de proteină monoclonală (Proteina M) în sânge și/sau urină și afectare imunitară. Apar pseudotumori localizate (plasmocitoame) în măduva osoasă sau în țesuturile moi (extramedular). Este a doua hemopatie malignă ca frecvență (10%), după limfomul non-Hodgkin's, incidența ≈'98 21,500 pacienți/an (5.72 la 100,000 de locuitori) și prevalență ≈'98 70,000 pacienți în UE. Chimioterapia convențională nu a îmbunătățit în mod semnificativ coeficientul de remisie, durata de remisie, sau supraviețuirea globală în ultimii 15 ani.

2. Stadializarea afecțiunii

Determinarea stadiului MM este destinată să ofere date referitoare la prognostic și să pună la dispoziție un principiu de tratament. Sistemul Internațional de Determinare a Stadiului (ISS, Internațional Staging System) împarte pacienții în trei grupe de prognostic bazate pe nivelele de microglobulină β_2 și albumină în ser.

Stadiu	Caracteristici	Supraviețuirea
medie (luni)		
1	$\beta_2M < 3.5$ mg/L; albumina ≥ 3.5 g/dL	62
2	$\beta_2M < 3.5$ mg/L; albumina < 3.5 g/dL; sau $\beta_2M 3.5 - 5.5$ mg/L	44
3	$\beta_2M \geq 5.5$ mg/L	29

3. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

a. indicat ca monoterapie sau în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată sau dexametazonă la pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.

b. indicat în asociere cu melfalan și prednison la pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

c. indicat în asociere cu dexametazonă sau cu dexametazonă și talidomidă pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

4 Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici

a. Mielom multiplu progresiv (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară)

a.1 Monoterapie. Doza de bortezomib recomandată la început este de 1,3 mg/mp de suprafață corporală de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11), urmată de o perioadă de pauză de 10 zile (zilele 12 - 21). Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între doze consecutive de bortezomib trebuie să treacă cel puțin 72 de ore. Se recomandă ca pacienții cu un răspuns complet confirmat să primească 2 cicluri adiționale de bortezomib după confirmare. Este de asemenea recomandat ca pacienții care răspund la tratament dar care nu obțin o remisiune completă să primească un total de 8 cicluri de terapie

a.2 Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală pegilată

Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

Doxorubicina lipozomală pegilată se administrează în doză de 30 mg/mp în ziua 4 a ciclului de tratament cu bortezomib, administrată după injectarea acestuia

Pot fi administrate până la 8 cicluri din acest tratament asociat, atâta timp cât pacienții nu au prezentat progresie a bolii și tolerează tratamentul. Pacienții care au obținut un răspuns complet pot continua tratamentul pentru cel puțin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, pot continua atâta timp cât tratamentul este tolerat și continuă să răspundă la acesta, pacienții a căror valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri.

a.3 Asocierea terapeutică cu dexametazonă

Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează oral în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 din ciclul de tratament. La pacienții care obțin un răspuns sau boala se stabilizează după 4 cicluri cu acest tratament asociat se poate continua administrarea în aceiași asociere pentru maxim 4 cicluri suplimentare.

b. Mielom multiplu (pacienți netratați anterior)

b.1 pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice

O perioadă de 6 săptămâni este considerată a fi un ciclu de tratament. În cadrul Ciclurilor 1-4, bortezomib este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 și 32 în doza recomandată de 1,3 mg/mp suprafață corporală. În cadrul Ciclurilor 5-9, bortezomib este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 și 29 în doza recomandată de 1,3 mg/mp suprafață corporală. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

Melfalan (9 mg/mp suprafață corporală) și prednison (60 mg/mp suprafață corporală) trebuie administrate oral în zilele 1, 2, 3 și 4 din prima săptămână a fiecărui ciclu de tratament. Se administrează nouă cicluri de tratament asociat.

b.2 pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inducție)

b.2.1 Asocierea terapeutică cu dexametazonă

Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11 ale ciclului de tratament. Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

b.2.2 Asocierea terapeutică cu dexametazonă și talidomidă

Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore. Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11 ale ciclului de tratament

Talidomida se administrează pe cale orală în doza de 50 mg zilnic în zilele 1-14 și dacă este tolerată doza este crescută ulterior la 100 mg zilnic în zilele 15-28 și apoi, poate fi crescută la 200 mg zilnic începând cu ciclul 2.

Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice. Se recomandă administrarea a 2 cicluri suplimentare la pacienții care au cel puțin un răspuns parțial.

Punctul 3. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinicoparaclinici etc.) din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85, cod (L012C), DCI: BORTEZOMIBUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 8 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 8 al art. I din același act normativ.

4. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

În 1998, Subcomisia pentru Mielom a EBMT, CLWP, IBMTR și ABMTR au propus un set mai strict de criterii, acestea au devenit standardul în studiile clinice (criteriile EBMT). Primele studii clinice majore pentru adoptarea acestor noi criterii stricte au fost VELCADE(R) faza II (SUMMIT și CREST) și III (APEX). În 2006, IMWG, a propus dezvoltarea și rafinarea criteriilor EBMT. Parametrii urmăriți sunt: nivelul seric al Proteinei M serice și urinare (electroforeza cu imunofixare), serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor, leziunile osoase prin imagistica, determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM), plasmocitomul prin aspirat și biopsie osteomedulară.

5. Criterii de excludere din tratament:

Nu este indicat tratamentul cu Velcade în cazul: Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și în cazul insuficienței hepatice severe.

6. Reacții adverse

Infecții și infestări: foarte frecvente: herpes zoster, frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex. Tulburări hematologice și limfatice: foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie, frecvente: leucopenie, limfopenie. Tulburări ale sistemului nervos: foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee, frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor. Tulburări gastro-intestinale: foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație, frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie. Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: foarte frecvente: erupții cutanate, frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

7. Co-morbidități

Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală

8. Non-responder

9. Non-compliant

Tratamentul cu VELCADE trebuie întrerupt la apariția oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu VELCADE poate fi reinițiat.

10. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)

Dintre pacienții cu MM, 31-60% care au avut un răspuns inițial la terapia cu Velcade au avut reinițierea tratamentului cu rezultate, iar 75% dintre pacienți cu răspuns (> 6 luni TFI-treatment free interval) au răspuns la reinițierea tratamentului. (Wolf JL, ASH, 2006, Conner TM, ASH, 2006, Sood R, 31st ESMO Congress, 2006.

11. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

Pct. 11 din Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85 cod (L012C) se modifică potrivit anexei 9 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 9) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: TRIPTORELINUM

Abrogat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 86, cod (L013E) a fost abrogat de subpct. 51) al pct. 2 al art. I din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014.

DCI: RITUXIMABUM

Conform clasificării REAL/WHO limfoamele non-Hodgkin se împart în agresive și indolente.

Limfoamele agresive cu grad înalt de malignitate necesită tratament imediat după diagnosticare pentru că evoluția lor naturală este spre deces.

Limfoamele indolente au o evoluție naturală blândă care se întinde pe mai mulți ani. În ciuda evoluției lor blânde, în momentul de față, limfoamele indolente sunt incurabile cu mijloacele terapeutice existente.

1. Diagnostic:

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine este obligatorie biopsia - de cele mai multe ori ganglionară - urmată de examenul histopatologic și imunohistochimic care permit încadrarea limfoproliferării în categoria malignităților, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferențial excluzându-se alte proliferări benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii. De reținut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic este obligatoriu.

Metodele de diagnostic hematologice (hemoleucograma, medulograma, imunofenotiparea limfocitelor din sânge sau măduvă prin citometrie în flux), biologice (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă, Lactodehidrogenaza serică, funcția renală, funcția hepatică), imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea limfoamelor, adică stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic.

Alte teste de laborator care aduc elemente de prognostic, dar care nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului sunt testele citogenetice și de biologie celulară. Aceste teste sunt facultative.

2. Indexul Prognostic Internațional

Indexul Prognostic Internațional a fost elaborat pentru a putea prezice răspunsul la terapie al pacienților cu limfoame difuze cu celule mari. Indexul cuprinde 5 parametri. În lista de mai jos sunt subliniați factorii de prognostic nefavorabili:

Vârsta (sub sau peste 60)

Stadiul (I și II versus III și IV)

Absența sau prezența limfoamelor localizate extraganglionar

Statusul de performanță (pacient capabil să desfășoare normal activitățile zilnice sau pacient care are nevoie de ajutor ca să desfășoare activitățile zilnice)

LDH (lactodehidrogenaza) serică (nivelul LDH normal sau crescut)

Pentru fiecare factor nefavorabil de prognostic este calculat un punct. Indexul clasifică pacienții cu limfoame în 4 categorii.

Pacient cu risc scăzut (0 sau 1 punct) înseamnă că pacientul respectiv a cumulat în majoritate factori de prognostic favorabili (pacient tânăr, capabil să desfășoare activitățile zilnice fără ajutor, stadiul I al bolii, etc.).

Pacient cu risc crescut (4 sau 5 puncte) înseamnă că pacientul respectiv a cumulat în majoritate factori de prognostic nefavorabili (pacient în vârstă, nivel seric crescut al LDH, nu este capabil să desfășoare activitățile zilnice fără ajutor, etc.).

Indiferent de tipul de limfom mai bine de 75% din pacienții cu risc scăzut vor supraviețui peste 5 ani, în timp ce numai 30% din pacienții cu risc crescut vor supraviețui peste 5 ani.

Indexul de prognostic permite medicului curant să întocmească un plan de tratament mai eficient decât dacă ar ține cont numai de stadializare și examenele histopatologice. Acest aspect a devenit mai important în special în ultima perioadă de timp pentru că au fost descoperite noi regimuri de terapie mai eficiente, a căror administrare este uneori însoțită și de mai multe efecte secundare.

Indicele de prognostic poate să îi ajute pe medici indicând dacă aceste tratamente sunt benefice sau nu. Corespunzător, există și Index Prognostic Internațional pentru limfoamele foliculare (FLIPI).

3. Tratament:

Chimioterapia cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (CHOP) combinată cu 8 doze de Mabthera(R) (rituximab) administrată la 14 sau 21 zile este considerat tratamentul standard de prima linie pentru toate stadiile de limfom cu celula mare B, CD20+. În cazul recăderii sau lipsei de răspuns la acest tip de tratament se recurge la chimioterapia de linia a doua, mai agresivă: ICE, DHAP, ESHAP, EPOCH, MINE, care se poate asocia cu Mabthera(R) (rituximab), sau se recurge la transplantul de celule stem periferice, sau la includerea pacienților în studii clinice (chimioterapie cu doze crescute, menținere cu rituximab, etc.)*2).

Chimioterapia cu ciclofosfamidă, vincristină, prednison și sau fără doxorubicină (CHOP) la care se asociază Mabthera(R) (rituximab) reprezintă tratamentul de prima linie pentru stadiile III și IV ale limfomului folicular. În formele indolente se recomandă tratamentul de menținere cu Mabthera(R) (rituximab), administrat la 2 sau 3 luni, timp de 2 ani.

Mabthera(R) (rituximab) poate fi utilizat de asemenea în combinații, ca tratament de prima sau a doua linie și a altor tipuri de limfoame (limfom de manta, limfom Burkitt, etc.)

Doza recomandată de Mabthera(R) (Rituximab) în asociere cu chimioterapia este de 375 mg/m² suprafața corporală, pentru 8 cicluri (14 sau 21 zile pe ciclu), administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie.

Doza recomandată de MabThera (Rituximab) în tratamentul de întreținere este de 375 mg/m² suprafața corporală o dată la 2 sau 3 luni, până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maxim 2 ani*1).

B1. Limfom folicular Diagnostic și evaluare

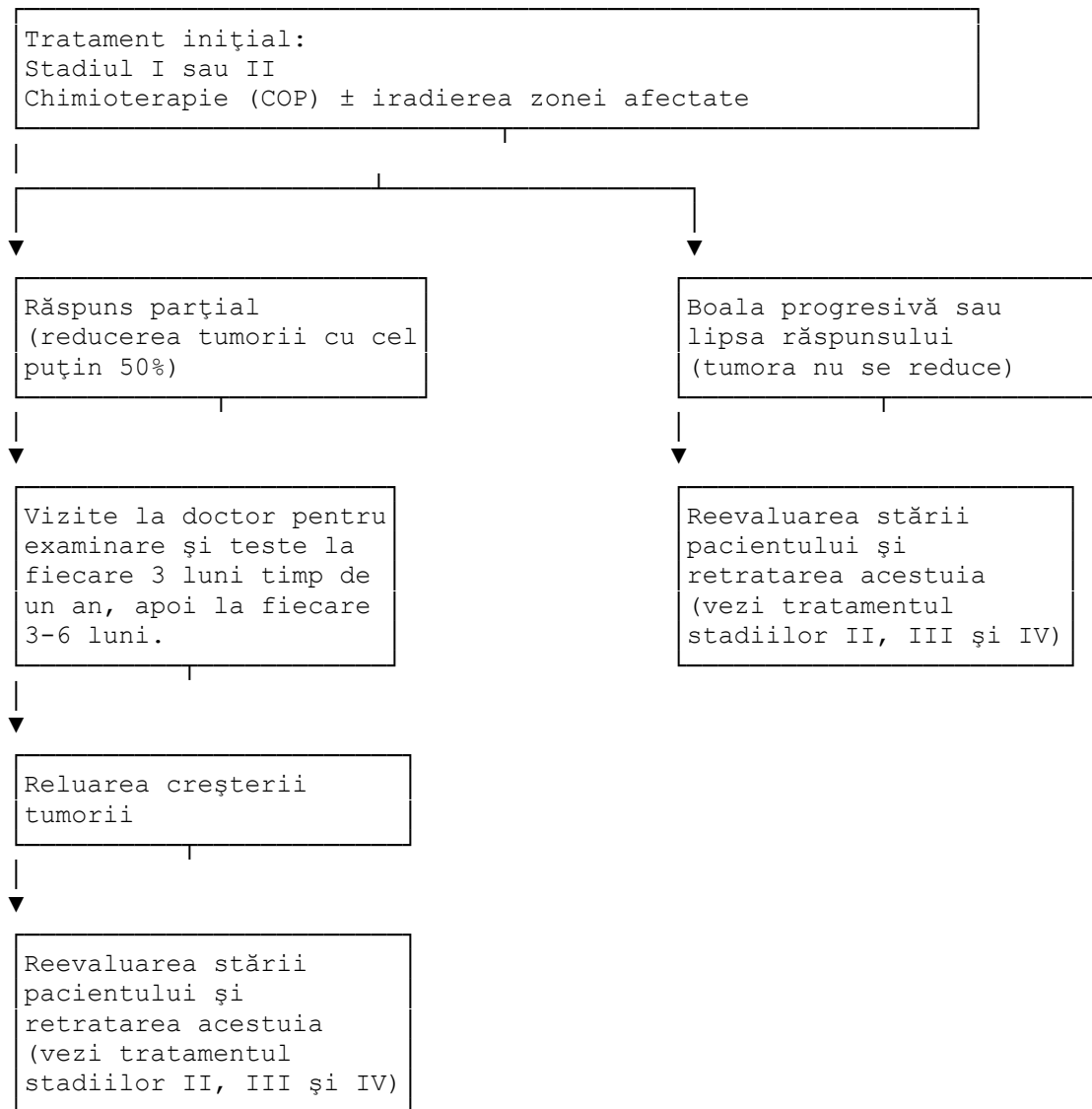
Diagnostic:

Biopsie ganglionară și/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom cu examen histopatologic și imunohistochimic (CD20)
Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact de limfom:
Markerii celulari de suprafața
Teste genetice (dacă sunt necesare)
Explorări imagistice pentru stadializare

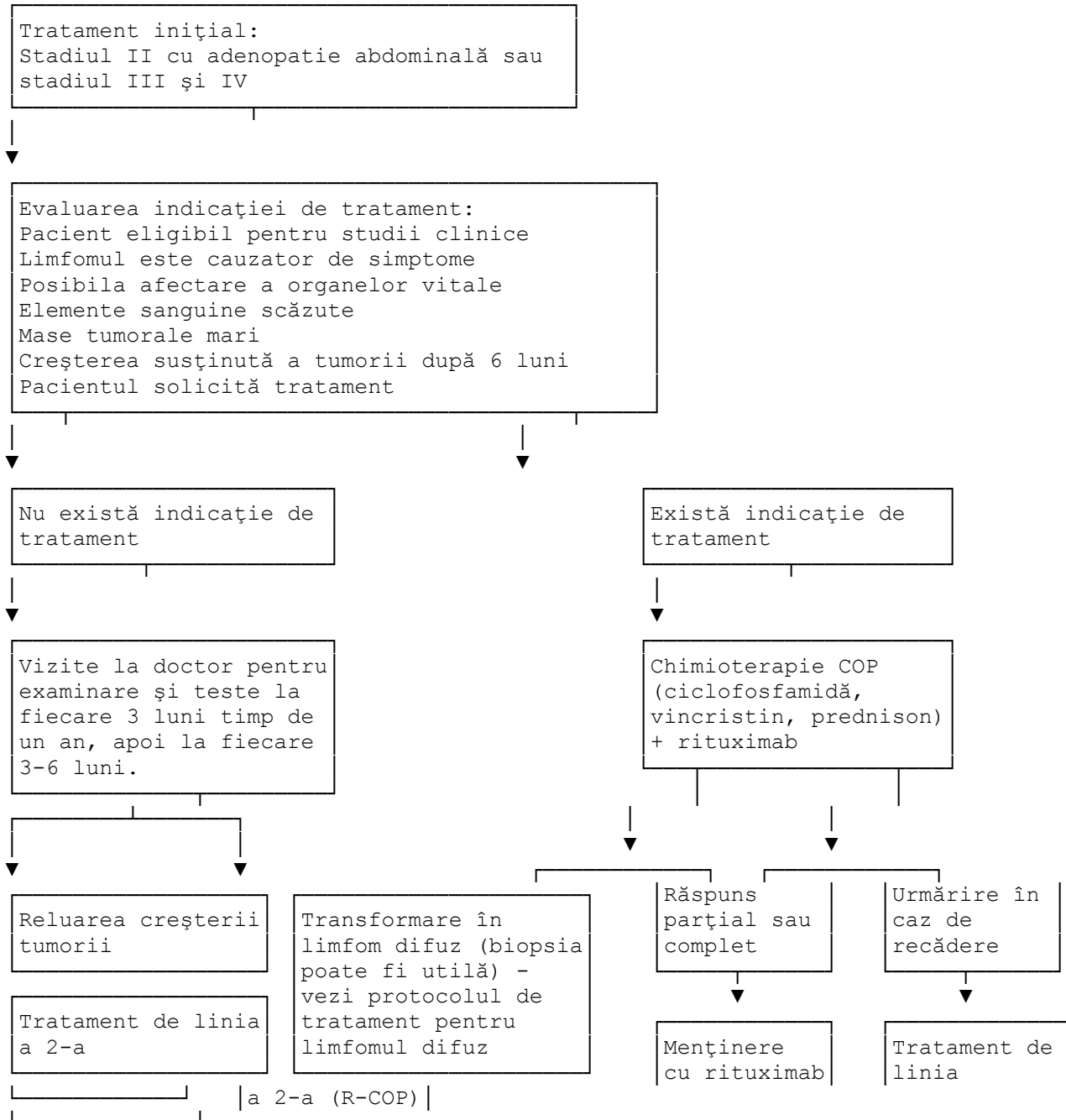
Evaluare:

Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat și splina
Verificare stare generală
Întrebări despre febra și scădere în greutate
Hemoleucograma completă
Teste de sânge pentru evaluarea funcției renale și hepatice, LDH serice, calciu seric și acid uric.
Radiografie toracică sau CT
CT abdomen și pelvis
Facultativ:
Aspirație medulară și biopsie
CT gât
Discuții despre efectele terapiei asupra fertilității
Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei și a acidului uric
Măsurarea imunoglobulinelor

B1. Limfom folicular
Protocol Terapie



Protocol terapie



B2. Limfom difuz cu celule mari B

Diagnostic și evaluare

Diagnostic:

Biopsie ganglionară și/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom cu examen histopatologic și imunohistochimic (CD20)

Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact de limfom:

Markerii celulari de suprafață

Teste genetice (dacă sunt necesare)

Explorări imagistice pentru stadializare

Evaluare:

Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat și splină

Verificare stare generală

Întrebări despre febra și scădere în greutate

Hemoleucogramă completă

Teste de sânge pentru evaluarea funcției renale și hepatice, LDH serice, calciu seric și acid uric.

Radiografie toracică

CT torace, abdomen și pelvis

Aspirație medulară și biopsie

Calcularea Indicelui de Prognostic Internațional (IPI)

Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei

Evaluarea funcției cardiace prin ecocardiografie

Facultativ:

CT gât

CT sau RMN al capului

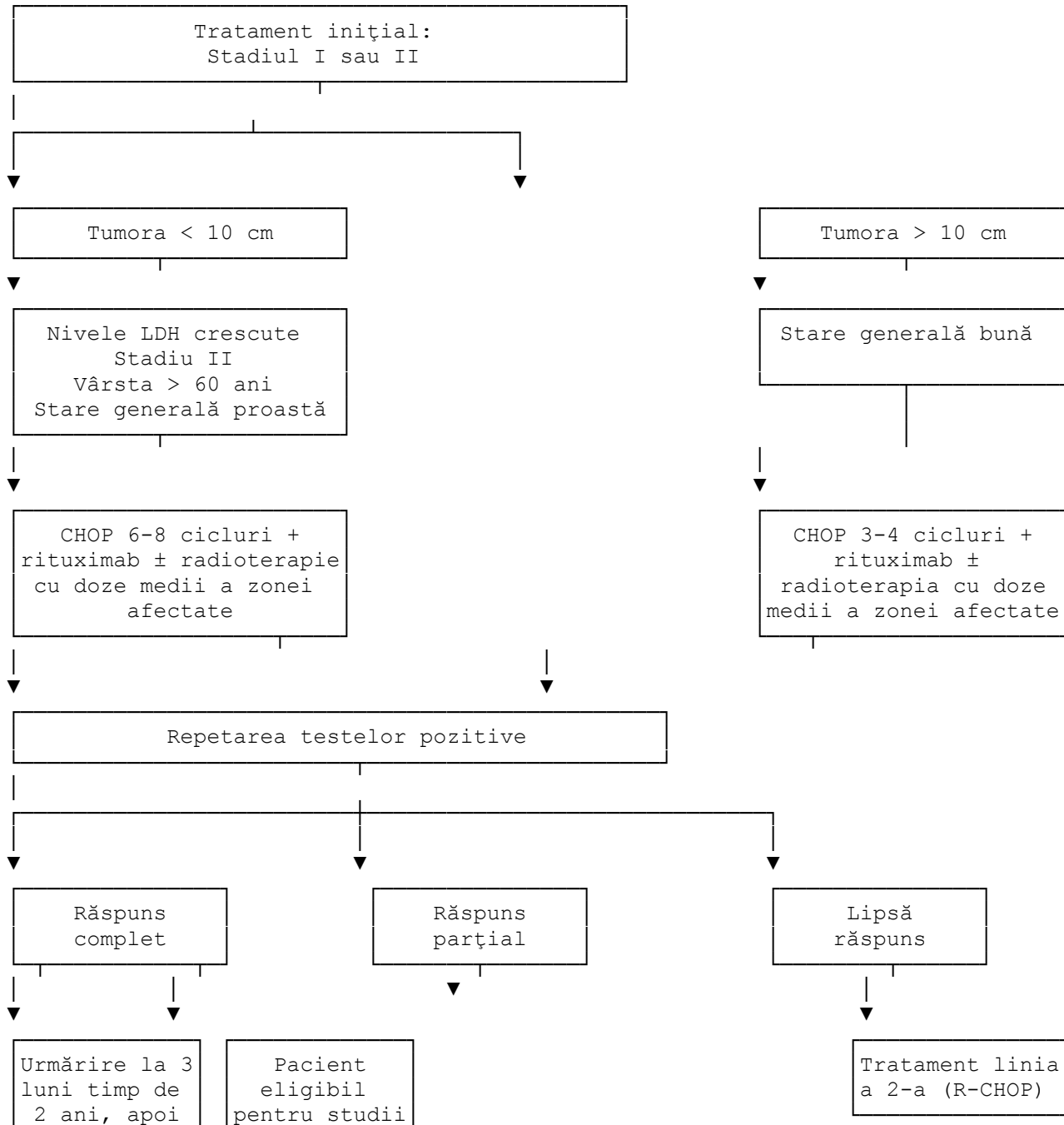
Discuții despre efectele terapiei asupra fertilității

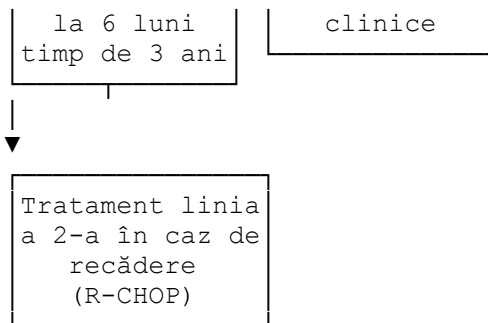
Examen coprologic în caz de anemie

Teste HIV

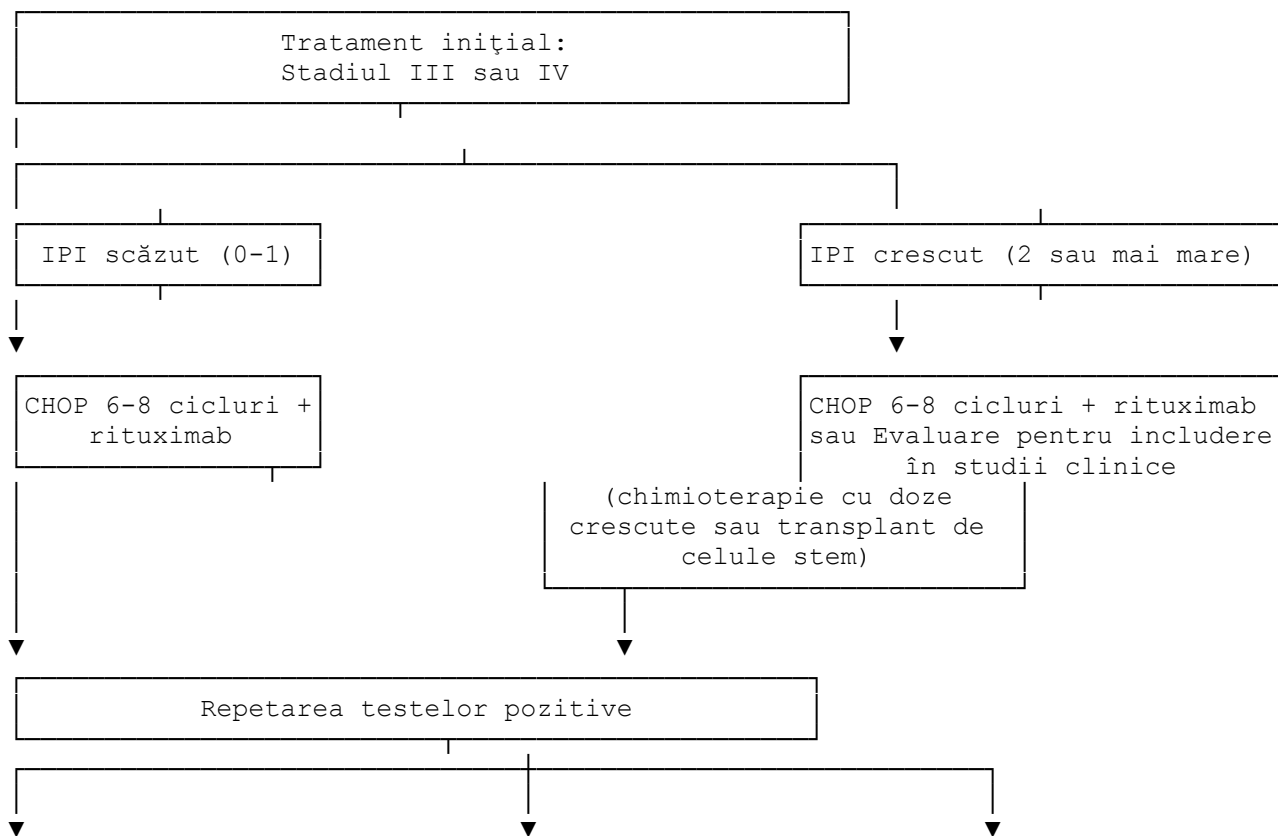
Puncție rahidiană dacă limfomul este sinusal, testicular, spinal sau dacă testul HIV este pozitiv

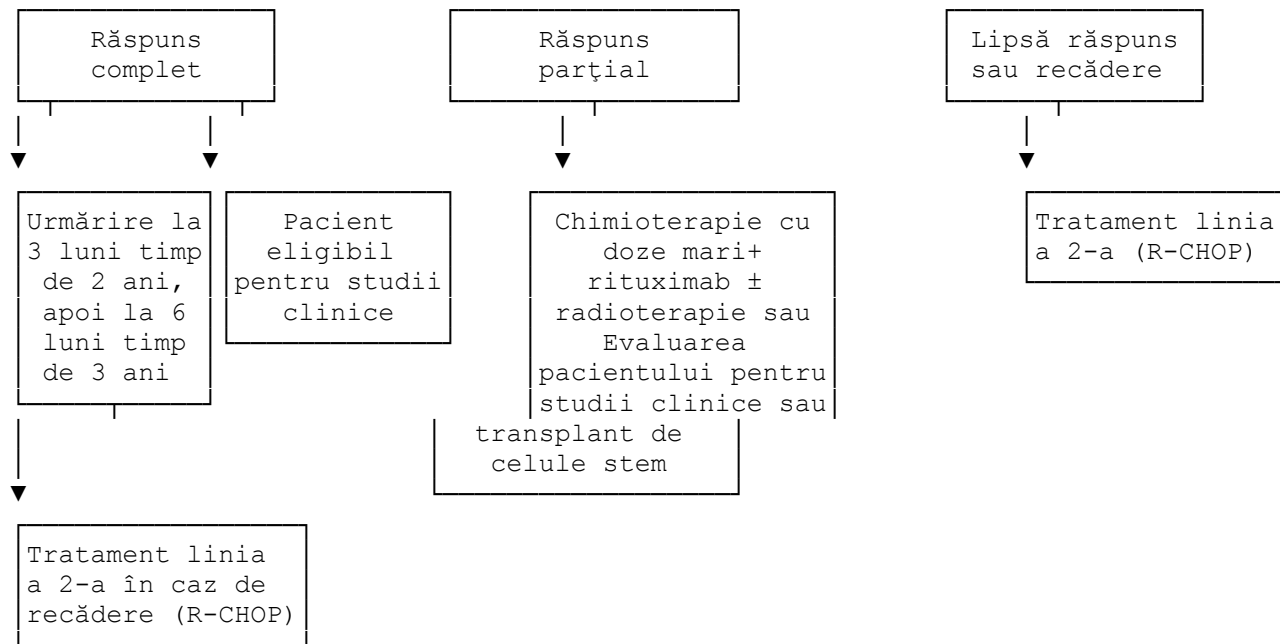
Protocol terapie





B2. Limfom difuz cu celule mari B
Protocol terapie





MabThera (Rituximab) este indicat atât pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular, netratați anterior, în asociere cu chimioterapia COP, cât și al pacienților cu limfom folicular chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie*1).

MabThera (Rituximab) este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B, cu marker CD 20 pozitiv, în asociere cu chimioterapia CHOP*1).

MabThera (Rituximab) este indicat pentru tratamentul de întreținere al limfomului folicular refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducție cu chimioterapie, cu sau fără MabThera*1).

În cazul limfoamelor agresive asocierea R-CHOP crește rata remisiunilor complete de la 30-40% în cazul chimioterapiei convenționale, la 76-85% și chiar 95%. Aceste rezultate sunt semnificative, având în vedere că limfoamele agresive au o istorie naturală de scurtă durată cu o evoluție rapidă către deces (6-12 luni).

La pacienții tineri, studiul MInT a demonstrat că MabThera plus chimioterapia îmbunătățesc semnificativ TTF și OS pentru pacienții cu DLBCL

- 3-ani EFS: 79% vs 59%; $p < 0.001$

- 3-ani OS: 93% vs 84%; $p < 0.001$ *4)

În cazul limfoamelor indolente, indiferent de regimul de chimioterapie (CVP, CHOP, MCP, CHVP) terapia pe baza de MabThera a demonstrat o îmbunătățire semnificativa a supraviețuirii globale în 4 studii de faza III cu follow-up pe termen lung (până la 5 ani)

- R-CVP vs CVP: 4-ani OS estimat: 83% vs 77% $p = 0.0290$

- R-CHOP vs CHOP: 4-ani OS: 90% vs 81% $p = 0.039$ *5)

Deși cu o evoluție naturală mai blândă (5-10 ani), limfoamele indolente au un management mai dificil din cauza recăderilor frecvente și a imposibilității obținerii vindecării utilizând schemele standard de tratament. Beneficiul terapiei cu rituximab și chimioterapie se cuantifica pentru pacienții cu limfoame indolente și în creșterea supraviețuirii fără semne de boală de la 15 luni la 32 de luni.

În cazul limfoamelor indolente, tratamentul de întreținere crește supraviețuirea fără progresie cu mai mult de 3 ani.

DCI: ANAGRELIDUM

Protocol Terapeutic

I. Definiția afecțiunii

Trombocitemia esențială

Sindroamele mieloproliferative cronice sunt caracterizate prin dereglări neoplazice ale celulelor stem hematopoetice. Aceste tulburări se datorează unei expansiuni clonale ale celulelor stem hematopoetice, determinând un grup de tulburări care include patru entități: trombocitemia esențială, policitemia vera, leucemia mieloidă cronică și osteomielfibroza.

Thrombocitemia esențială este caracterizată de o creștere a numărului de plachete peste limita normală care este considerată de majoritatea laboratoarelor a fi între 150,000 și 450,000/ml (Petrides 2001). În general, creșterea numărului plachetelor, vârsta înaintată și factorii de risc adiționali cum ar fi hipercolesterolemia și/sau diabetul zaharat care determină alterări vasculare sunt asociate cu un risc crescut de complicații tromboembolice.

Trombocitemia esențială este considerată o boală a vârstei mijlocii, cu instalare în decadele 5 și 6 ale vieții și preponderență ușor crescută la femei (3,4). De asemenea, boala este frecvent diagnosticată la pacienți asimptomatici, adulți tineri și chiar copii (aproximativ 10 - 25% dintre pacienții cu trombocitemie esențială sunt adulți cu vârsta sub 40 de ani). Este de remarcat faptul că, dintre pacienții asimptomatici, aproximativ 7% pe an vor deveni simptomatici. Incidența bolii în populația generală este de 2,5 cazuri/100000 persoane/an.

II. Stadializarea afecțiunii

Nu există în literatura de specialitate o stadializare specifică acestei afecțiuni. Creșterea numărului trombocitelor determina apariția evenimentelor tromboembolice care conduce la creșterea morbidității și - dacă sunt implicate arterele coronare, cerebrale sau artera pulmonară - a mortalității. Din acest motiv, prevenția primară și secundară a trombozei prin scăderea numărului de plachete are o importanță critică pentru pacienții suferinzi de trombocitemie esențială. Se estimează că 25% dintre pacienții cu trombocitemie dezvoltă complicații tromboembolice (Beykirch și colab., 1997).

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Criteriile PVSG adoptate internațional diagnostichează trombocitemia esențială conform unor criterii de excludere eliminând trombocitozele secundare (reactive) și alte MPD-uri, pe baza unor criterii specifice acestor boli (cromozomul Ph pentru leucemia mieloidă cronică, creșterea masei celulelor roșii sau Ht pentru policitemia vera, fibroza excesivă de colagen pentru IMF), precum și câteva criterii nespecifice pentru excluderea trombocitozelor secundare (ex. inflamații sau deficiența depozitelor de fier, etc.), dar nu oferă criterii de recunoaștere pozitivă a trombocitemiei esențiale. În contradicție, noile criterii ale MPDs, elaborate de Michielis și colab, European Working Group on MPD, precum și noile criterii ECP (extensia criteriilor WHO) se bazează în primul rând pe recunoașterea caracteristicilor fiecărui subtip de MPD (ex. pe baza examenului histopatologic al măduvei osoase). Thiele și colab au arătat că examenul histopatologic poate diferenția TE, PV (inclusiv stadiul prepolicemic) și IMF (inclusiv stadiile IMF-0 și IMF-1) și, în completare, poate diferenția cazurile cu trombocitoză secundară sau eritrocitoză).

Urmare a celor descrise mai sus, câteva concluzii sunt importante și necesare:

1. Este recomandată diagnosticarea MPD-TE conform criteriilor ECP sau WHO. De asemenea, este importantă efectuarea biopsiei în centre specializate înainte de începerea oricărui tratament. Doar în cazul pacienților care au beneficiat deja de terapie citoreductivă și la care nu s-a efectuat biopsia, precum și la pacienții vârstnici sau a căror stare de sănătate este precară, se accepta diagnosticul trombocitemiei esențiale conform criteriilor PVSG.

2. Obiectivul tratamentului sindroamelor mieloproliferative cu trombocitemie este să înlăture complicațiile fatale posibile și să prevină sau să diminueze simptomatologia clinică. Obiectivul major este să prevină trombozele, precum și complicațiile tromboembolice, ca fiind cauza principală de morbiditate și mortalitate.

3. Tratamentul trebuie individualizat în funcție de riscul individual al fiecărui pacient la tromboza și sângerare majoră. Sângerarea poate fi ușor prevenită prin menținerea numărului plachetelor sub $1000 \times 10^9/L$ (sau sub $1500 \times 10^9/L$ la pacienții sub 40 de ani) prin utilizarea medicației citoreductive și evitarea antiagregantelor la aceste valori mari.

Următoarele criterii sunt recunoscute ca factori majori de risc pentru tromboza și embolism:

a) Vârsta peste 60 de ani

b) Prezența unui eveniment trombotic anterior

c) Numărul plachetelor ($350 - 2200 \times 10^9/L$ cu un vârf la $900 \times 10^9/L$) așa cum s-a arătat în meta-analiza efectuată de Michielis și colab, precum și conform concluziei că tratamentul citoreductiv previne complicațiile trombotice

d) Factorii adiționali de risc includ trombofilia moștenită (deficiente de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiența antitrombină, etc.). Nivelurile foarte crescute ale FII și FVIII, că și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS ale arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemice, afecțiuni maligne adiționale, intervenții chirurgicale majore.

e) Tratamentul trebuie să nu facă rău pacientului (se aplică principiul primum non nocere). Dacă luaqm în considerare posibila leucogenicitate a oricărui medicament citostatic, inclusiv hidroxiureea, medicamentul se poate administra pentru perioade prelungite de timp numai la pacienții a căror speranță de viață nu este substanțial mai lungă decât timpul mediu de tranziție la s-AML (aprox. 15 ani). În mod arbitrar, hidroxiureea poate fi administrată ca prima linie terapeutică la pacienți în vârsta de peste 60 de ani.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Obiectivul terapeutic al terapiei trombo-reductive cu HU, ANG sau IFN trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub $400 \times 10^9/L$) la pacienții cu risc crescut cu indicație pentru agenți trombo-reductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adițional. La pacienții cu risc scăzut fără factori adiționali trombofilici (indicația pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub $600 \times 10^9/L$ pare satisfăcător. Tratamentul de menținere este întotdeauna necesar. Tratamentul se

menține toată viața. Pe baza principiilor enunțate mai sus, iată în cele ce urmează

Algoritmul de tratament al sindroamelor mieloproliferative cu
trombocitemie, în conformitate cu riscul individual

Nr. Plachete ($\times 10^9/L$)	18-60 ani/absentă în antecedente	18-60 ani/prezența în antecedente	
	a evenimentelor tromboembolice, trombofilie negativ	a evenimentelor tromboembolice, trombofilie pozitiv	> 60 de ani
400-1000 + ASA	(O) sau ASA	IFN sau ANG + ASA	(HU*)
600-1000 progresiv***)	IFN sau ANG + ASA	IFN sau ANG + ASA	HU + ASA
1000-1500 ASA **)	IFN sau ANG sau ASA	IFN sau ANG (+ASA**)	HU +
1500-2000	(HU []) IFN sau ANG	HU [] IFN sau ANG	HU
> 2000	HU (+/- TAF) [] IFN sau ANGHU	(+/- TAF) [] IFN sau ANG	HU
> 2000 + sângerare majora HU	HU +TAF [] IFN sau ANG	HU +TAF [] IFN sau ANG	TAF +
Risc standard		Risc crescut	

*) ASA permisă la pacienții foarte tineri sau la cei la pacienții în vârstă la indicația medicului cardiolog

**) HU trebuie administrată la pacienți cu status trombofilic adițional; la ceilalți pacienți este opțional.

***) Trombocitemie progresivă cu creșteri ale numărului de plachete $> 200 \times 10^9/L$

(ASA - aspirina, IFN - interferon alpha, ANG - anagrelide, HU - hydroxyurea, TRF - trombofereza, O - opțional).

Comentarii:

1. Am introdus noțiunea de sindroame mieloproliferative cu trombocitemie pe baza experienței pacienților cu creșteri ale numărului de plachete $> 200 \times 10^9/L$ în 2 luni vor atinge întotdeauna cifre ale numărului de plachete pentru care este indicată terapia tromboeductivă. Introducerea timpurie a terapiei minimizează timpul în care pacienții sunt supuși unui risc crescut de tromboza, în concordanță cu studiile care arată că riscul trombotic este dependent de timpul în care numărul de plachete este crescut.

2. Dozele recomandate sunt următoarele: ASA 50 - 100 mg/zi (sau chiar 100 mg la două zile); ANG - 1 - 5 mg/zi; IFN 1 -30 MIU/săptămână; HU 0,5 - 2 mg/zi.

3. În cazul insuficienței acestor doze sau apariției efectelor adverse, IFN poate fi un substitut pentru ANG și vice versa. În cazul unui efect insuficient sau apariției efectelor adverse, un alt agent dintre cei trei agenți tromboeductivi poate fi adăugat în combinație, permițând reducerea dozei medicamentului administrat ca prima linie terapeutică.

4. Alegerea între ANG și IFN este decizia medicului curant, care va adapta tratamentul în funcție de particularitățile cazului (de ex. complianță la administrarea IFN, etc.). În TE adevărată, ANG poate fi prima decizie terapeutică la pacienții tineri, fără a reprezenta o recomandare absolută.

5. La niveluri crescute ale plachetelor ($> 1500 \times 10^9/L$ și mai ales $> 2000 \times 10^9/L$) există în paralel risc trombotic și hemoragic. Iată de ce se recomandă atingerea în cât mai scurt timp a unui număr de plachete sub $1000 \times 10^9/L$. La acest nivel, singurul risc este cel al trombozelor, care poate fi redus prin adăugarea de ASA. Pentru a realiza rapid reducerea numărului de trombocite, se recomandă administrarea HU chiar și la pacienți cu vârsta < 60 de ani. Odată ce numărul de plachete se reduce sub $1000 \times 10^9/L$, putem schimba HU fie cu ANG, fie cu IFN.

6. Dacă pacientul aflat sub tratament cu ANG sau IFN nu are efecte adverse semnificative și împlinește vârsta de 60 de ani, administrarea continuă a medicației este permisă.

7. ASA poate fi administrată discontinuu la pacienții cu risc scăzut dacă terapia de menținere tromboeductivă menține constant numărul de plachete sub $400 \times 10^9/L$. ASA nu se administrează la pacienții cu anticoagulante (warfarin sau medicație similară), care constituie terapia pe toată durata vieții la pacienții cu istoric de tromboembolism venos. ANG nu se administrează la gravide sau la pacientele care își planifică o sarcină.

8. Sângerarea trebuie rezolvată utilizând etamsilat, derivați de plasma, agenți nespecifici. Antifibrinoliticele sau concentrații ce conțin factori activatori ai coagulării trebuie evitați sau

utilizați în caz excepțional cu precauție (mai ales la pacienți cu accidente tromboembolice în antecedente, aceste intervenții terapeutice pot determina recurența). Firește, administrarea antiagreganților trebuie întreruptă.

Thromboreductin (anagrelidum) trebuie dozat individual pentru fiecare pacient. Doza inițială este de 1 mg administrat oral, de două ori pe zi. Doza inițială se menține cel puțin o săptămână. După o săptămână, doza poate fi scăzută gradat pentru fiecare pacient pentru a obține doza minimă eficientă necesară pentru a reduce și/sau a menține numărul trombocitelor sub $600 \times 10^9/L$ și, în mod ideal la valori între $105 \times 10^9/L$ - $400 \times 10^9/L$. Creșterea dozei nu trebuie să depășească 0,5 mg în oricare săptămână, iar doza maximă unică recomandată nu trebuie să depășească 2,5 mg. Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic. Dacă doza inițială este > 1 mg pe zi, numărul trombocitelor se verifică o dată la două zile în timpul primei săptămâni de tratament și cel puțin o dată pe săptămână după aceea, până se obține o doză de întreținere stabilă. De obicei, se observa o reducere a numărului trombocitelor în 14 până la 21 de zile de la începutul tratamentului, iar la majoritatea pacienților se observa și se menține un răspuns terapeutic adecvat la o doză de 1 până la 3 mg pe zi. Schimbarea unui tratament anterior (HU sau INF) trebuie făcută într-o manieră de întrepătrundere. ANG este indicată pentru uz permanent. După încetarea tratamentului, o recidivă a numărului de trombocite către valorile de dinaintea tratamentului va apărea în câteva zile.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului implică monitorizarea cu strictețe a numărului trombocitelor. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei regulat (hemoglobina, numărarea trombocitelor și leucocitelor) Evaluarea parametrilor hepatici (TGO, TGP) și testele funcției renale (creatinina serică, ureea) trebuie efectuate la intervale regulate, mai ales în cazul disfuncțiilor hepatice sau renale preexistente. Orice manifestare hemoragică/trombotică constituie un semnal de alarmă pentru pacient pentru a se adresa medicului curant.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ANG cu alți inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE III). Se recomandă precauție în utilizarea la copii. Deoarece conține lactoză, nu se administrează la pacienții cu intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucozagalactoză.

VI. Criterii de excludere din tratament

Nu se administrează ANG la pacienți cu hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului. De asemenea, nu se administrează ANG la pacienții cu insuficiență hepatică severă precum și la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 50 ml/min).

În studii clinice, pacienții cu afecțiuni cardiovasculare de grad 3 sau 4 cu un raport terapeutic risc/beneficiu negativ au fost excluși. Nu se administrează ANG în sarcina și alăptare.

În caz de rezistență terapeutică la ANG, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament. În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

VII. Reluare tratament (condiții) - nu este cazul - prescrierea se efectuează pe o durată de timp nelimitată

VIII. Prescriptori - medici hematologi și oncologi

DCI: INTERFERON ALFA 2B

I. Definiția afecțiunii

Leucemie cu celule păroase

II. Stadializarea afecțiunii

Leucemie cu celule păroase

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Leucemie cu celule păroase: Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza recomandată este de 2 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei. La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu IntronA. Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

VIII. Prescriptori- Medicii Hematologi, Oncologi

I. Definiția afecțiunii

Leucemie mieloidă cronică

II. Stadializarea afecțiunii

Leucemie mieloidă cronică

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m², administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA, 5 milioane UI/m², administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/m², administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg). Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menține remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de IntronA (4-5 milioane UI/m² și zi).

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltre pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

VIII. Prescriptori- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

I. Definiția afecțiunii

Limfom folicular

II. Stadializarea afecțiunii

Limfom folicular

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducție, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări

ganglionare (fiecare > 3 cm), simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne), splenomegalie depășind zona ombilicului, obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni. Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar dispunem de experiență clinică numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

VIII. Prescriptori- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

I. Definiția afecțiunii

Melanom Malign

II. Stadializarea afecțiunii

Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: IIB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/m², zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni; Tratament de întreținere, 10 milioane UI/m², subcutanat, de 3 ori pe săptămână timp de 48 săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă apar reacții adverse severe/intoleranță: granulocitele < 500/mm³; ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale. Tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: granulocitele < 250/mm³ sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale; afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) NA

VIII. Prescriptori Medici specialiști oncologie medicală

Definiția afecțiunii - Mielom multiplu

Stadializarea afecțiunii - Mielom multiplu

Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Mielom multiplu: Terapie de întreținere: La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală) NA

Prescriptori - Medicii Hematologi; Oncologi

Definiția afecțiunii - Tumoră carcinoidă

Stadializarea afecțiunii - Tumoră carcinoidă

Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfactice ganglionare sau hepatice și cu "sindrom carcinoid".

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau

simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) - NA

Prescriptori-

Medici

specialiști

oncologie

medicală

DCI: EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

Severitatea anemiei pacienților oncologici depinde de extinderea bolii de baza și de intensitatea terapiei antitumorale

Cele mai utilizate criterii pentru evaluarea toxicității induse terapeutic sunt cele ale World Health Organization (WHO) și Național Cancer Institute (NCI), care sunt aproape identice în clasificarea severității anemiei.

TABEL 1

NR. CRT.	SEVERITATE	WHO (g/dl)	NCI (g/dl)
1.	GRAD 0 (NORMAL)	> 11	NORMAL
2.	GRAD 1 (UȘOARĂ)	9,5-10,9	10,0-NORMAL
3.	GRAD 2 (MODERATĂ)	8,8-9,4	8,0-10
4.	GRAD 3 (GRAVA SEVERĂ)	6,5-7,9	6,5-7,9
5.	GRAD 4 (AMENINȚĂ VIAȚA)	< 6,5	< 6,5

Gradul de severitate al anemiei depinde de nivelul de Hb, rapiditatea instalării anemiei, mecanisme compensatorii și comorbidități

Anemia a fost definită în ECAS ca "orice Hb mai mică de 11 g/dl indiferent de sex și vârstă"

Bolnavii cu afecțiuni maligne trebuie evaluați prin inițierea tratamentului anemiei atunci când:

Hb < 11 g/dl indiferent de vârstă sau sex

INDICAȚIILE GENERALE ALE TRATAMENTULUI CU EPOETINUM
ÎN

BOALA

NEOPLAZICĂ

CRITERII DE INCLUDERE:

Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl) la pacienții adulți și copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmează să primească chimioterapie cu potențial toxic medular sau hematogen

Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl) la pacienții adulți și copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmează să primească radioterapie cu potențial toxic medular ori hematogen

Tratamentul în scop paliativ la tumori maligne solide și hematologice, adulți și copii, cu sindrom anemic simptomatic (Hb < 11 g/dl, fatigabilitate, dispnee), inclusiv pacienții care au necesitat transfuzia de sânge (la valori ale Hb < 8 g/dl) și sindrom anemic asimptomatic (Hb < 11 g/dl)

Tratamentul în scop paliativ la tumori maligne solide și hematologice, adulți și copii, cu sindrom anemic simptomatic (Hb < 11 g/dl, fatigabilitate, dispnee), inclusiv pacienții care au necesitat transfuzia de sânge (la valori ale Hb < 8 g/dl)

Tratamentul pacienților anemici (Hb < 11 g/dl) dependenți de transfuzii, situație în care eritropoietina se inițiază concomitent cu transfuzia de sânge

Fac excepție de la regulile prezentate situațiile în care tratamentul cu EPOETINUM este singura alternativă terapeutică la pacient cu anemie severă care îl menține în viață:

- Imposibilitatea transfuziei de sânge legate de pacient (sideremia crescută, lipsa sângelui compatibil, refuzul transfuziei de către pacient)

- Sindroame mielodisplazice

În situațiile menționate se acceptă tratamentul cu EPOETINUM la valori ale Hb mai mici de 8 g/dl.

CRITERII DE CONTINUARE:

Răspunsul terapeutic "creșterea Hb cu cel puțin 1 g/dl" - se va evalua la 4,8 și 12 săptămâni de la inițierea terapiei

Dacă pacientul se afla în curs de chimioterapie sau radioterapie se permite continuarea tratamentului până la valori ale hemoglobinei de 14 mg/dl

Pacienții care au încheiat tratamentul chimio și/sau radioterapic vor urma tratament cu eritropoietine până la valori ale Hb de 14 g/dl, atâta timp cât mai se obțin îmbunătățiri ale simptomatologiei clinice, dar nu mai puțin de 4 săptămâni de la terminarea tratamentului

Dacă valoarea Hb depășește 14 g/dl tratamentul cu eritropoietina se oprește mai repede de 3 luni.

CRITERII DE EXCLUDERE

Se exclude tratamentul cu EPOETINUM în anemia cu Hb < 8 g/dl.

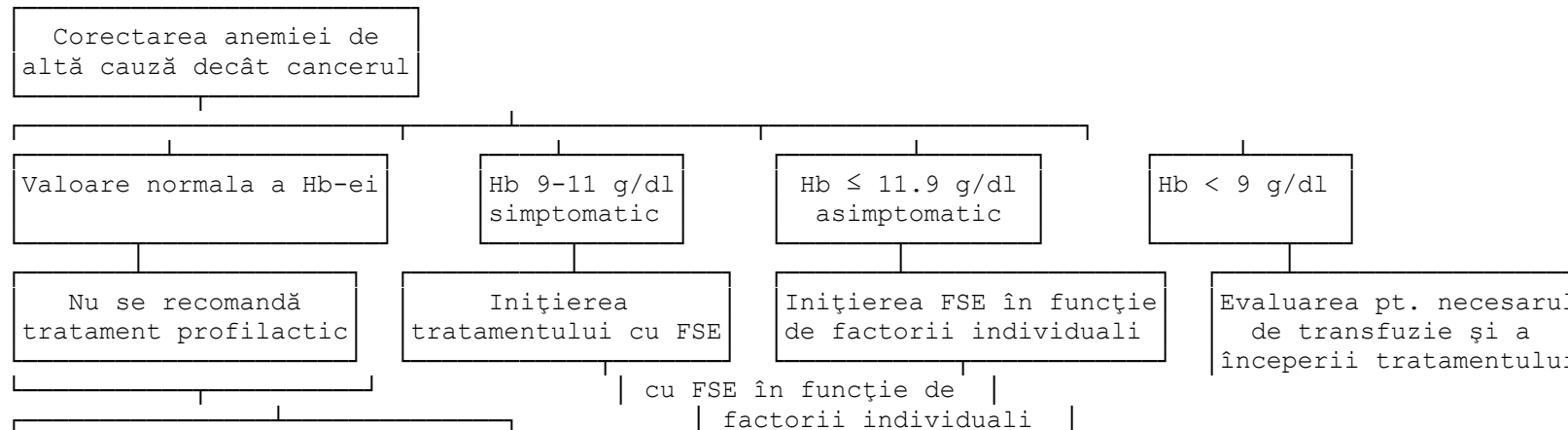
Se exclude tratamentul cu EPOETINUM în anemia refractară la tratament - valori în scădere ale hemoglobinei după 3 luni consecutive de tratament

Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienți fără răspuns hematologic "creșterea Hb cu cel puțin 1 g/dl" la 4 săptămâni de la dublarea dozei de inițiere (900 UI/Kg/săptămână)

Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienți cu anemie, indiferent de valoarea Hb, în cazul pacienților care au prezentat în antecedente sau prezintă hipersensibilitate la medicație

Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienți cu anemie, indiferent de valoarea Hb, în cazul pacienților cu hipertensiune greu controlabilă terapeutic

Anemia feriprivă care poate să însoțească tumori maligne (solide) și cancer hematologic, deci sideremie și feritina în valori mici



Tratament până
la valoarea țintă a Hb: 12 g/dl

Individualizarea tratamentului pt
menținerea valorii țintă a Hb-ei

FSE = factor de stimulare a eritropoetinei

DCI: ALEMTUZUMABUM
Abrogat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 91 cod (L024C); DCI: ALEMTUZUMABUM a fost abrogat de pct. 21 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: CYPROTERONUM

I. Definiția afecțiunii

- cancerul de prostata

II. Stadializarea afecțiunii

a. Cancer prostatic localizat

b. Cancer prostatic local avansat

c. Cancer prostatic metastazat

III. Criterii de includere

a. Cancer prostatic localizat

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii

- metastaze confirmate

- timp de dublare a PSA < 3 luni

b. Cancer prostatic local avansat

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason ≥ 8 .

c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agoniști ai gonadotrofinei (LH-RH) doza inițială recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- teste pentru funcțiile hepatică și adrenocorticală, precum și determinarea numărului hematiilor din sânge.

- teste ale funcției hepatice înaintea începerii tratamentului și atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli cașectizante (cu excepția carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienții medicamentului.

- Non-responder

Cancer prostatic hormonorezistent

- Non-compliant

VII. Prescriptori

Medici

specialiști

oncologie

medicală

TRASTUZUMABUMUM

I. Definiția afecțiunii: cancer mamar

II. Stadializarea afecțiunii:

1. stadiile I, II și III (tratament adjuvant)

2. stadiul III A, B, inclusiv inflamator sau tumori cu diametrul peste 2 cm (tratament neoadjuvant)

Punctul II Stadializarea afecțiunii din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 93, cod (L026C), DCI: TRASTUZUMABUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 9 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 9 al art. I din același act normativ.

III. Criterii de includere:

- cancer mamar documentat histopatologic

- test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2

- ganglioni limfatici negativi și T > 2cm sau G 2-3.

- ganglioni limfatici pozitivi

- fracție de eiecție ventriculară > 50%

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- scheme terapeutice recomandate:

(A)EC X 4 -> paclitaxel qw X 12 + TRASTUZUMABUM qw X 52

(A)EC X 4 -> TRASTUZUMABUM q3w X 17

Durata tratamentului este de 12 luni sau până la recurența bolii

TRASTUZUMABUM: 4 mg/kg doza de încărcare administrată intravenos apoi 2 mg/kg/săpt., sau 8 mg/kg doza de încărcare administrată intravenos apoi 6 mg/kg la 21 de zile sau administrare subcutanată în doză unică 600mg/5ml la 21 de zile

Paclitaxel: 80 mg/mp/săptămână, timp de 12 săptămâni

Punctul IV Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 93, cod (L026C), DCI: TRASTUZUMABUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 9 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 9 al art. I din același act normativ.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- fracția de eiecție se va măsura la 3, 6, 9, 12 luni de la începerea tratamentului cu Herceptin.

Dacă se constată scăderea cu peste 20% de la baseline sau cu 10-15% sub limita normală se întrerupe tratamentul. Se reevaluează FEVS după 4 săptămâni și dacă valoarea nu se normalizează, se întrerupe definitiv tratamentul.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Insuficiența Cardică Congestivă confirmată

- aritmii necontrolate cu risc crescut

- angină pectorală care necesită tratament

- tulburare valvulară semnificativă clinic

- dovada unui infarct transmural pe ECG

- hipertensiunea arterială slab controlată

VII. Reluare tratament (condiții) -: nu se aplică

VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

DCI: CYCLOPHOSPHAMIDUM

Indicații

Cyclophosphamidum este recomandat ca:

1. terapie de linia I sau a II-a (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP)].

2. terapie medicamentoasă de linia I sau a II-a (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfice) superioară leucocituriei, cilindurie (cilindri hematici, granuloși) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG \geq 50% în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinați) și:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA \geq 2UI/mL) sau imunofluorescență indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază (\geq 6 UI/mL) și sau anti-proteinaza C (\geq 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NIGa, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NglgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore și eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice sau

ii. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari \geq 1:80 și/sau anti-dsDNA \geq 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrită membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline \pm ; factor reumatoid \geq 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL) cu:

i. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

Tratament

Ținta tratamentului

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore și albumina serică crește > 3.5 g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2-3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) și corticodependența (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei și stoparea reducerii/redresarea eRFG.

Doze

Nefropatia cu leziuni glomerulare minime

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obține remisiune, se oprește. În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parțială), corticodependența sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții adverse) pentru corticoizi sau cyclophosphamidum, se înlocuiește cu ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a).

Nefropatia glomerulară membranoasă

Prednisonum 0.5 mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1,3 și 5 asociat cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (terapie de linia a II-a), indicată dacă proteinuria este 4-8 g/24 ore și eRFG > 60 mL/min stabil la 6 și 12 luni, în ciuda terapiei de linia I [inhibitori ai enzimei de conversie \pm blocați ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice \pm antialdosteronice), inhibitori ai HMGCoA, 6 luni] sau proteinurie > 8 g/24 ore și/sau scăderea eRFG, la 6 și 12 luni. Dacă se obține răspuns, se oprește. În cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicații (corticoizi sau cyclophosphamidum), se înlocuiește cu ciclosporinum 3-4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (terapie de linia a III-a).

Glomeruloscleroză focală și segmentară

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, asociat cu cyclophosphamidum, 2-3 mg/kg corp zi, po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obține răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependență sau intoleranță (corticoizi, ciclofosfamidă), se înlocuiește cu ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a).

Sindrom Goodpasture

Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni.

Vasculite pauciimune

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluție subacută

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA

Terapia de linia a III-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de terapie de linia a II-a sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp zi, 2 ani.

Nefropatie lupică clasele III și IV

Terapie de linia I: prednisonum 1 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500 mg la 2 săptămâni, 3 luni.

Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecției cu virusul hepatitei C

Terapie de linia I: prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3-6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi, 3-6 luni, urmat de tratament antiviral (vezi Tratamentul infecției cu virusul hepatitei C).

Monitorizare

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cyclophosphamidum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: CICLOSPORINUM

Indicații

Ciclosporinum este recomandat ca terapie de linia a III-a, în cazul lipsei de răspuns, recăderilor sau efectelor adverse ale corticoterapiei/citotoxicelor din terapia de linia I, în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă, nefropatia cu leziuni glomerulare minime și glomerulocleroza focală și segmentară].

Tratament

Ținta tratamentului

În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore și albumina serică crește > 3.5 g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2-3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% față de valoarea inițială); recăderea (reparația proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) și corticodependența (reparația proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

Doze

Nefropatia cu leziuni glomerulare minime

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po + ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a). Dacă se obține răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni și continuă cu doza redusă 12-24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale

creatininei serice > 30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum și predisonum).

Nefropatia glomerulară membranoasă

Prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, po + ciclosporinum 3-4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (terapie de linia a III-a). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puțin de 50%), se întrerupe ciclosporinum și se administrează terapie de linia I. Dacă se obține remisiune completă, se continuă ciclosporinum 3-4 luni, apoi se oprește. Dacă se obține remisiune parțială (reducerea proteinuriei cu > 50%) se continuă ciclosporinum 12-24 luni sau nedefinit, în funcție de răspuns.

Glomeruloscleroză focală și segmentară

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po + ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a). Dacă se obține răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni și continuă cu doza redusă 12-24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice > 30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

Monitorizare

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie;
7. nivelele serice de ciclosporină.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu ciclosporinum va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: AZATHIOPRINUM

Indicații

Azathioprinum este recomandat ca:

1. terapie de linia I sau a II-a (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP)].

2. terapie medicamentoasă de linia I sau a II-a (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfice) superioară leucocituriei, cilindurie (cilindri hematici, granuloși) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG \geq 50% în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinați) și:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA \geq 2UI/mL) sau imunofluorescență indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază (\geq 6 UI/mL) și sau anti-proteinaza C (\geq 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NIGa, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NgIgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore și eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice

sau

ii. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari \geq 1:80 și/sau anti-dsDNA \geq 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrită membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline \pm ; factor reumatoid \geq 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL) cu:

i. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

Tratament

Ținta tratamentului

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore și albumina serică crește > 3.5 g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2-3.4 gr/24 ore sau scade cu $> 50\%$ față de valoarea inițială); recăderea (reparația proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) și corticodependența (reparația proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei și stoparea reducerii/redresarea eRFG.

Doze

Vasculite pauciimune

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluție subacută

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA

Terapia de linia a III-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de terapie de linia a II-a sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp zi, 2 ani.

Monitorizare

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu azathioprinum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: ERLOTINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Cancer de pancreas:

II. Stadializarea afecțiunii

- stadiul metastatic

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic;

- ECOG: 0-1; vârsta > 18 ani

- funcție hepatică și hematologică în limite normale.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;

- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;

- până la progresia bolii (4 luni)

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- funcția hepatică și hemologică (lunar);

- investigații imagistice: eco, CT

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse: rash cutanat, diaree, neutropenie de gradul 3;

- Co-morbidități: alterarea funcției hepatice sau hematologice;

- Non-responder: lipsa apariției rash-ului cutanat în primele 14 zile de tratament;

- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

I. Definiția afecțiunii - Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:

II. Indicații

1. tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat (NSCLC), cu mutație activatoare ale EGFR.

2. monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu boală stabilă după 4 cicluri de tratament chimioterapic standard de primă linie cu săruri de platină.

3. tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.

III. Stadializarea afecțiunii - NSCLC avansat local sau metastazat

IV. Criterii de includere:

a. NSCLC local avansat/metastatic

b. Vârsta > 18 ani, status de performanță ECOG 0-3.

c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.

d. prezenta mutațiilor activatoare ale EGFR, numai pentru pacienții netratați anterior sau în timpul primei linii de chimioterapie

V. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Doza zilnică recomandată este de 1 tabletă de 150 mg, administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după masă. Când este necesară ajustarea dozei, aceasta se reduce cu câte 50 mg.

b. Tratamentul cu Erlotinibum se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

VI. Monitorizarea tratamentului:

a. Pacienții vor fi urmăriți imagistic la interval de 3 luni. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

VII. Criterii de excludere din tratament:

a. Femei însărcinate.

b. Insuficiență hepatică sau renală severă.

c. Hipersensibilitate severă la erlotinib sau la oricare dintre excipienții produsului.

d. Apariția acută inexplicabilă a unor simptome pulmonare noi și/sau progresive ca: dispnee, tuse și febră. Dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială administrarea Erlotinibum nu mai trebuie continuată.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97, cod (L031C), DCI: ERLOTINIBUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 10 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 10 al art. I din același act normativ.

DCI: FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM

INDICAȚII: tumori maligne

STADIALIZAREA AFECȚIUNII: nu este aplicabil

CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

1.1. Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $\geq 20\%$

1.2. În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influența negativ evoluția pacientului (OS; DFS)

1.3. infecție cu HIV

1.4. pacient ≥ 65 ani tratat curativ pentru LNH agresiv (CHOP sau scheme intensificate)

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

2.1. infecții documentate în cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrilă;

2.2. toleranța dificilă la tratament adjuvant, care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea fără boala (OS; DFS)

3. Tratament:

3.1. neutropeniei febrile;

3.2. tratamentul leucemiei acute

3.3. transplant autolog sau alogenic de celule stem

3.4. eșec grefa

3.5. iradiere accidentală sau intențională corp întreg - pentru doza de 3-10 Gy

TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Filgrastimum - 5 mg/kg/zi s.c. sau i.v. la 24-72 ore după administrarea chimioterapiei, continuat până la recuperarea nr. neutrofile considerată suficientă și stabilă

Pegfilgrastimum - se administrează în doza unică fie individualizat 100 mg/kg fie o doză totală de 6 mg.

MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile - specific fiecărei scheme terapeutice

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile - tratament inițiat la cel puțin 1 săptămână de la administrarea chimioterapie; menținut în funcție de valorile hemogramei

3. Tratament:

- Semne vitale temperatura, puls, tensiune arterială

- Diureza, scaun, aport lichide, greutate

- Laborator: hemograma zilnic; funcție hepatică (ASAT; ALAT; bilirubina totală; fosfataza alcalină; gama GT) și renală (uree, creatinina)

- Hemocultura; urocultura; coprocultura; cultura din alte potențiale focare de infecție - în funcție de tabloul clinic

- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse: nu este aplicabil

- Co-morbidități: nu este aplicabil

- Non-responder: nu este aplicabil

- Non-compliant: nu este aplicabil

RELUARE TRATAMENT (condiții) - tratamentul poate fi repetitiv la fiecare ciclu de chimioterapie

PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Capitolul PRESCRIPTORI din Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 98 (L032C) se modifică potrivit anexei 11 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 11) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: TRASTUZUMABUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII: cancer mamar

STADIALIZAREA AFECȚIUNII: metastatic

CRITERII DE INCLUDERE:

- cancer mamar documentat histopatologic

- stadiu metastatic documentat imagistic

- test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2

- status de performanță ECOG 0-2

- speranța de viață > 3 luni

- fracție de ejecție > 50%

TRATAMENT

- scheme terapeutice recomandate: paclitaxel + trastuzumab; docetaxel + trastuzumab; inhibitor de aromatază + trastuzumab.

- Trastuzumab: 4 mg/kg doza de încărcare administrată intravenos apoi 2 mg/kg/săpt., până la progresie sau administrare subcutanată în doza unică 600mg/5ml la 21 de zile

- Paclitaxel: 175 mg/mp sau 80 mg/mp/săptămână, timp de 18 săptămâni

- Docetaxel: 100 mg/mp q3 wk X 6.

- se oprește în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe

Paragraful Tratament din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 99, cod (L033C), DCI: TRASTUZUMABUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 11 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 11 al art. I din același act normativ.

MONITORIZARE

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de 3 luni. În caz de progresie se întrerupe tratamentul

- fracția de ejeecție se va măsura la 3, 6, 9, 12 luni de la începerea tratamentului cu Herceptin.

Dacă se constată scăderea cu peste 20% de la baseline sau cu 10-15% sub limita normala se întrerupe tratamentul. Se reevaluează FEVS după 4 săptămâni și dacă valoarea nu se normalizează, se întrerupe definitiv tratamentul.

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- metastaze cerebrale netratate

- boli cardiace severe: insuficiența cardiacă, infarct miocardic recent, tulburări de ritm necontrolate de tratament

- insuficiența respiratorie severă

RELUARE TRATAMENT - nu se aplică

PRESCRIPTORI: medici specialiști oncologie medicală

BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

I. Indicațiile tratamentului biologic

Boala Crohn:

- Pacienții adulți cu boală moderat severă care nu au răspuns tratamentului maximal standard (vezi anexa 1), la cei cu intoleranță sau contraindicații la medicația standard sau cei cu dependență la corticosteroizi.

- Boala Crohn fistulizantă care n-a răspuns la tratamentul convențional complet și corect și în lipsa absceselor

- copii (de la 6 la 17 ani) cu boală moderat severă sau severă atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial, la medicamente corticosteroidiene și imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate

- Pacienții adulți cu boală Crohn severă cu debut mai devreme de 40 de ani, cu existența unei încărcături inflamatorii mari, cei care au de la debut afectare perianală, care au suferit deja o intervenție chirurgicală pentru o complicație a bolii intestinale sau a căror boală Crohn are un fenotip stenozant. În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunodepresant poate constitui prima linie de intervenție

Colita ulcerativă:

- colita ulcerativă activă moderată până la severă la pacienți adulți care nu au prezentat răspuns terapeutic la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care nu tolerează sau prezintă contraindicații pentru astfel de terapii.

- colitei ulcerative active severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, care au prezentat răspuns inadecvat la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-MP sau AZA sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente (indicație aprobată numai pentru Infliximab)

- colita ulcerativă/colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convențională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3-5 zile de corticoterapie intravenoasă răspunsul la terapie este nesatisfăcător (de ex. criteriile Oxford1: pacienții au încă > 8 scaune/zi sau între 3-8 scaune și PCR > 45 mg/L, prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă și se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (tratament biologic) sau la colectomie.

Criterii de includere:

Boala Crohn:

- consimțământ informat - inclusiv opțiunea pentru unul dintre medicamentele biologice

- boală moderat severă (CDAI) > 220

- criteriile de inflamație prezente (VSH, PCR, Calprotectina etc.)
- Hemogramă
- coprocultură, ex. coproparazitologic
- Toxina Clostridium difficile neg.
- Endoscopie Clasică (sau capsulă endoscopică) cu leziuni caracteristice
- Examen histologic caracteristic (de câte ori este posibil)
- eventual examen RMN sau Ecoendoscopie transrectală la pacienții cu fistule perianale
- Avizul medicului Pneumolog de excludere a unei tbc active

Colita ulcerativă

- Consimțământul informat cu opțiunea pentru produsul biologic preferat
- boală moderat-severă (vezi criteriile Mayo sau Truelove și Witts - anexa 2)
- Prezența documentată a inflamației (VSH, PCR, Calprotectina etc)
- hemogramă
- Biochimia (FA, bilirubină)
- Coprocultură, coproparazitologic, toxine lostridium difficile
- Colonoscopie cu biopsie
- avizul medicului pneumolog de excludere a unei tbc active

Medicul prescriptor va evalua absența contraindicațiilor tratamentului biologic: Infecții, inclusiv cu virusurile hepatite sau cytomegalovirus, afecțiuni maligne.

Tratamentul de inducție

- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) inițial, urmat de 80 mg (sau 40 mg) la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului și raportul individual risc: beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg.

- Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durată de minimum 2 ore, 3 aplicații (la 0,2 și 6 săptămâni). Același regim de inducție este indicat atât în formele inflamatorii, cât și în formele fistulizante de boală Crohn, precum și în formele moderat-severe și fulminante de RCUH.

Terapia de menținere a remisiunii

Terapia de menținere a remisiunii se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kgc în perfuzie lentă timp de 2 ore, la interval de 8 săptămâni
- Adalimumab 40 mg s.c. la interval de 2 săptămâni

Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic va fi apreciat inițial după completarea perioadei de inducție la infliximab și după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menținere, răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenți biologici, la interval de 6 luni.

Boala Crohn

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI și ameliorarea/rezoluția leziunilor endoscopice; ierarhizarea răspunsurilor terapeutice este următoarea:

1	Răspuns clinic (criteriu minimal de răspuns)	Scăderea CDAI cu ≥ 70 puncte
2	Remisiune clinică	CDAI < 150 puncte
3	Răspuns endoscopic	Ameliorarea/cicatrizarea leziunilor mucoale

1	Răspuns clinic	Scăderea drenajului fistulei cu $\geq 50\%$
2	Remisiune clinică	Închiderea completă a fistulei

Colita ulcerativă

Răspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului inițial (UCDAI), instalarea remisiunii sau trecerea în forma ușoară (în clasificarea Truelove, Witts).

Monitorizarea pacienților

Pacienții vor fi monitorizați de către medicul prescriptor (de preferință pentru Infliximab) sau de către medicii pediatri sau gastroenterologi din teritoriu cu ocazia fiecărei administrări a medicamentului.

Evaluarea la Comisia națională a CNAS se va face după inducție și la fiecare 6 luni. Vor fi prezentate documentele care să ateste răspunsul clinic și menținerea remisiunii. Evaluarea endoscopică este necesară la 6-12 luni sau testare prin metode neinvazive (PCR, VSH calprotectină fecală, etc) după caz.

Dacă după tratamentul de inducție nu se obține remisiunea se întrerupe tratamentul. În cazul lipsei de răspuns se poate evalua posibilitatea terapiei alternative, cu alt agent biologic, după o perioadă de repaus terapeutic de cel puțin 2 luni.

Pierderea răspunsului terapeutic este posibilă la cel puțin 1/3 dintre pacienți.

În aceste situații există posibilitatea creșterii dozei (10 mg pentru Infliximab) și a reducerii intervalului de administrare (4-6 săpt. pt Infliximab; săptămânal pentru Adalimumab). Aceste ajustări se vor face cu aprobarea Comisiei CNAS.

De preferat pentru Infliximab determinarea Infliximabemiei și a anticorpilor antiinfliximab care vor permite o strategie adecvată, științifică de ajustare a dozelor sau de schimbare a terapiei.

DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENȚIONAL MAXIMAL

Tratamentul de inducție a remisiunii în boala Crohn moderată sau severă cuprinde corticosteroizi (prednison, metil-prednisolon) oral sau intravenos (în formele severe sau care nu răspund/nu tolerează terapia orală). Dozele uzuale sunt echivalente cu 0,5-1 mg/kg/zi de prednison. În cazul afectării exclusiv sau predominant ileale, budesonidul în doză de 9 mg/zi reprezintă o alternativă la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat și cu mai puține efecte adverse.

Inducerea remisiunii în RCUH moderată sau severă se realizează cu doze echivalente cu 40-60 mg/zi de prednison. O lună de corticoterapie este o perioadă rezonabilă înainte de a afirma că boala este corticorezistentă/corticodependentă.

Menținerea remisiunii. Odată obținută remisiunea clinică sau/și cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă și oprirea corticosteroizilor. Aceștia nu mențin remisiunea în boala Crohn și nu sunt indicați pentru menținerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariție a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecții, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menținere a remisiunii în formele medii sau severe de boală inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2-2,5 mg/kgcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1-1,5 mg/kgcorp/zi sunt eficiente pentru menținerea remisiunii în ambele boli inflamatorii intestinale. Efectul lor apare tardiv (după 2-6 luni de tratament) astfel încât nu sunt indicate pentru inducerea remisiunii. Metotrexatul în doză de 25 mg/săptămână, respectiv 15 mg/săptămână, parenteral, este recomandat pentru inducerea, respectiv menținerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acțiune imediată. Pacienții în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizați atent pentru riscul apariției unor reacții adverse notabile (hipersensibilitate, infecții oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecțiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum și la pacienții cu afecțiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică și non-alcoolică. Aprecierea eșecului imunosupresoarelor trebuie să țină cont de durata de timp necesară apariției efectului.

În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convențională adecvată include antibiotice (ciprofloxacina sau/și metronidazol) și imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

În colita ulcerativă/colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convențională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3-5 zile de corticoterapie intravenoasă răspunsul la terapie este nesatisfăcător (de ex. criteriile Oxford1): pacienții au încă > 8 scaune/zi sau între 3-8 scaune și PCR > 45 mg/L, prezic un risc de colectomie de 75- 85% sau criteriul "suedez"1: dacă produsul între numărul scaunelor, valoarea PCR din ziua a 3-a și 0,14 este ≥ 8 , riscul colectomiei este de 75%), prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă și se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (Infliximab sau Ciclosporină) sau la colectomie.

CRITERII DE EVALUARE

BOALA CROHN

Boala Crohn formă inflamatorie

Activitatea bolii Crohn va fi evaluată utilizând scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (pentru calcularea căruia se poate folosi adresa de web www.ibdjohn.com/cdai/ sau clasificarea clinică a American College of Gastroenterology (ACG) a căror corespondență este expusă mai jos.

CDAI	Clasificarea clinică ACG
Remisiune < 150	Remisiune Pacient asimptomatic
Ușoară-moderată 150-220	Ușoară-moderată Pacient ambulator Toleranță alimentară bună pentru lichide, solide, fără semne de deshidratare 3-4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Scădere ponderală < 10% din greutatea inițială Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
Moderat-severă 220-450	Moderat-severă > 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Durere abdominală Greață/vărsături intermitent Scădere ponderală > 10% din greutatea inițială Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
Severă-fulminantă > 450	Severă-fulminantă Pacienții care satisfac criteriile de mai sus devenite mai severe și persistente, asociază alterarea stării generale, cașexie, nu răspund la terapia convențio- nală maximală și, în opinia medicului curant, necesită intervenție chirurgicală sau au risc vital

Localizarea și forma clinico-evolutivă a bolii Crohn vor fi încadrate conform clasificării Montreal.

Vârsta pacientului la debutul bolii	A1: < 16 ani
	A2: 17-40 de ani
	A3: >40 de ani
Localizarea bolii	L1: ileală
	L2: colonică
	L3: ileocolonică
	L4: tub digestiv superior (se adaugă la L1-L3 când afectările coexistă)
Forma clinico- evolutivă (fenotipul) bolii	B1: nestructurizantă, nepenetrantă
	B2: stricturizantă
	B3: penetrantă
	p: se adaugă formelor B1-B3 atunci când coexistă boala perianală

Boala Crohn fistulizantă

Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenți biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convențională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezența unui abces. Prezența unui abces contraindică tratamentul cu agenți biologici. Abscesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenți biologici.

COLITĂ ULCERATIVĂ-RCUH

Activitatea RCUH va fi apreciată prin utilizarea scorului Mayo (sau UCDAI) sau a clasificării Truelove și Witts, expuse mai jos.

Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activității colitei ulcerative:

Numărul de scaune/24 de ore (perioada anterioară declanșării bolii folosește drept comparator)	0: numărul obișnuit de scaune
	1: 1-2 scaune mai mult ca de obicei
	2: 3-4 scaune mai mult ca de obicei

	3: 5 sau mai multe scaune ca de obicei
Prezenta sângelui în scaune	0: fără sânge
	1: urme de sânge la unele scaune
	2: sânge evident la majoritatea scaunelor
	3: scaune care conțin numai sânge
Aspectul endoscopic	0: mucoasă normală
	1: eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate
	2: la fel ca anterior, în plus având eroziuni și dispariția desenului vascular
	3: la fel ca mai sus, în plus având ulceratii și sângerări spontane
Aprecierea medicului curant	0: boală în remisiune (pacient asimptomatic)
	1: boală ușoară, simptome discrete; se corelează cu subscoruri 0/1 la celelalte criterii
	2: boală moderată, simptomatologie mai pronunțată, subscoruri de 1/2
	3: boală severă; pacientul necesită internare; majoritatea subscorurilor sunt 3

Clasificarea Truelove și Witts

Remisiune	Scaune formate, fără produse patologice (în afara tratamentului cortizonic)
RCUH ușoară	1-3 scaune/zi, prezența sângelui intermitent în scaun Fără febră, tahicardie, anemie; VSH < 30 mm/h

RCUH moderată	Criterii intermediare între forma ușoară și severă
RCUH severă	> 6 scaune/zi, prezența sângelui la majoritatea emisiilor de fecale, temperatura > 37.5°C, AV > 90/min, scăderea hemoglobinei cu > 75% față de normal, VSH > 30 mm/h
RCUH fulminantă	> 10 scaune/zi, prezența sângelui la toate emisiile de fecale, temperatura > 37.5°C, AV > 90/min, scăderea hemoglobinei cu > 75% față de normal, VSH > 30 mm/h, pacienți care au necesitat transfuzii de sânge

Prescriptori: tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicul în specialitatea gastroenterologie și medicină internă (unități sanitare nominalizate de Ministerul Sănătății). Pentru administrarea agenților biologici trebuie obținut și semnat Formularul de Consimțământ Informat al Pacientului existent în vigoare la CNAS. Dosarul Pacientului va conține toate documentele din regulamentul în vigoare la CNAS.

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 13 din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, conform pct. 13 al art. I din același act normativ.

DCI: DASATINIBUM

Definiția afecțiunii - Leucemia mieloidă cronică (LMC)

Stadializarea afecțiunii - Afecțiunea are 3 faze: cronică, accelerată și blastică

Stadializare OMS a leucemiei mioide cronice (3)

Faza cronică	Faza accelerată 1	Faza blastică 1
Blastii < 10% în sângele periferic și mai puțin de 5% din celulele din măduvă osoasă Leucocitoza pe frotiu de sânge periferic Media numărului de leucocite aprox. $170 \times 10^9/l$ Basofilie importantă Eozinofilia poate fi prezentă Monocitele usual mai puțin de 3% Numărul de trombocite este	Blastii reprezintă între 10% până la 19% din numărul de leucocite în sângele periferic și/sau celulele nucleate din măduvă osoasă Bazofilia periferică > 20% Trombocitopenie persistentă ($< 100 \times 10^9/L$) fără legatură cu terapia sau trombocitoză persistentă ($> 1000 \times 10^9/L$) nonresponsivă la tratament Splenomegalia și creșterea numărului de leucocite care nu răspund la terapie Evidența citogenetică a evoluției clonice	Diagnostic bazat pe unul sau mai multe criterii - blastii reprezintă > 20% din leucocitele periferice sau din celulele nucleate din măduvă osoasă - proliferare blastică extramedulară - aglomerări de blastii în biopsia de măduvă osoasă

normal sau crescut Trombocitopenia este neobișnuită (excepție) Proliferarea este în mare măsură limitată la țesutul hematopoietic, în primul rând sânge, măduvă osoasă, splina și ficat		
---	--	--

Critérii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Dasatinib este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă cronică (LMC), aflați în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib.(4)

Dasatinib este de asemenea indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.(4)

TIMPUL	EȘEC TERAPEUTIC
La diagnostic	
3 luni de la diagnostic	Fără răspuns hematologic (boală stabilă sau progresivă)
6 luni de la diagnostic	Fără răspuns hematologic complet (RHC) Fără răspuns citogenetic (Ph+ > 95%)
12 luni de la diagnostic	Mai puțin decât răspuns citogenetic parțial (RCP) (Ph 35 >%)
18 luni de la diagnostic	Mai puțin decât răspuns citogenetic complet (RCC)
La orice moment după inițierea tratamentului	Pierderea RHC (confirmată la două ocazii diferite cu excepția cazului în care se asociază cu evoluția spre FA sau CB) Pierderea RCC (confirmată la două ocazii diferite cu excepția cazului în care se asociază cu pierderea RHC sau cu evoluție spre FA sau CB) Mutații ce conferă grad înalt de rezistență la Imatinib

Tabel 1 - Definiția operațională a eșecului terapeutic, adaptat după Baccarani et al., Blood, 2006;108:1809-20.

Vârsta:

Uz pediatric: DASATINIB nu este recomandat a se folosi la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei de date de siguranță și eficacitate (vezi pct. 5.1).(4)

Pacienți vârstnici: nu au fost observate la acești pacienți diferențe farmacocinetice relevante clinic legate de vârstă. La pacienții vârstnici, nu este necesară recomandarea specifică a dozei.(4)

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament); Doze și mod de administrare

LMC în faza cronică (doza de start 100 mg o dată pe zi)	NAL < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau Plachete < 50x10 ⁹ /l	1 Se oprește tratamentul până când NAL ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l și plachetele ≥ 50 x 10 ⁹ /l. 2 Se reia tratamentul la doza de start inițială. 3 Dacă plachetele < 25 x 10 ⁹ /l și/sau recurenta NAL < 0,5 x 10 ⁹ /l pentru > 7 zile, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doza redusă de 80 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau se oprește tratamentul (al treilea episod).
LMC în faza accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doza de start 70 mg de două ori pe zi)	NAL < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau Plachete < 10x10 ⁹ /l	1 Se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie). 2 Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul până când NAL ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l și plachetele ≥ 20 x 10 ⁹ /l și se reia tratamentul la doza de start inițială. 3 Dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doza redusă de 50 mg de două ori pe zi (al doilea episod) sau 40 mg de două ori pe zi (al treilea episod). 4 Dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 100 mg de două ori pe zi.

Doza de start recomandată de Dasatinib pentru LMC în fază cronică este de 100 mg o dată pe zi, administrate oral, în mod constant dimineața sau seara.

Doza de start recomandată de Dasatinib pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată), sau LAL Ph+ este de 70 mg de două ori pe zi administrate oral, un comprimat dimineața și unul seara.

Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului și a tolerabilității.

Creșterea dozei:

În studiile clinice la adulți cu LMC și pacienți LAL Ph+, a fost permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 100 mg de două ori pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+) pentru pacienții care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza de start recomandată.

Ajustarea dozei pentru efecte nedorite:

Mielosupresia

În studiile clinice, mielosupresia a fost gestionată prin întreruperea dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului de studiu. La nevoie, s-au folosit transfuzia de trombocite sau transfuzia de hematii. S-a folosit factorul de creștere hematopoetic la pacienții cu mielosupresie rezistentă.

Recomandările de modificare a dozei sunt rezumate în Tabelul 7.

NAL: număr absolut de neutrofile

Reacții adverse non-hematologice:

Dacă se produc reacții adverse non-hematologice severe la Dasatinib, tratamentul trebuie întrerupt până când evenimentul este rezolvat. Apoi, tratamentul poate fi reluat la o doză redusă în funcție de severitatea evenimentului inițial.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

RĂSPUNS HEMATOLOGIC COMPLET (6)

Evaluare hematologică la 2 săptămâni până la obținerea răspunsului complet și confirmat, ulterior odată la 3 luni, dacă nu există altă indicație²

- Trombocite < $450 \times 10^9/L$

- Leucocite < $10 \times 10^9/L$

- Fără granulocite imature și < 5% bazofile

- Splină nepalpabilă

RĂSPUNSUL CITOGENETIC

Evaluare la 6 luni până la obținerea răspunsului citogenetic complet, ulterior cel puțin odată la 12 luni.*²)

[x] COMPLET: 0% metafaze Ph+

[] PARȚIAL: 1-35% metafaze Ph⁶

[] MINOR: 36-65% metafaze Ph+

[] MINIMAL: 66-95% metafaze Ph+

[] ABSENT: > 95% metafaze Ph+

RĂSPUNSUL MOLECULAR:*²

Se apreciază raportul BCR-ABL/gena de control conform scalei internaționale.

COMPLET: transcript necuantificabil și nedetectabil; MAJOR: ≤ 0.1

Se determină odată la 3 luni.

Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse: când efectele adverse nu pot fi combătute prin modificări ale dozei sau întreruperi temporare ale tratamentului (vezi tabelul)

- Co-morbidități - hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Non-responder - în cazul evoluției bolii sau lipsei răspunsului hematologic sau citogenetic, după ce s-a încercat creșterea dozei

- Non-compliant

Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală) - nu este cazul

PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Capitolul PRESCRIPTORI din Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 101 cod (L035C) se modifică potrivit anexei 12 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 12 al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: CETUXIMABUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII: cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE)

Paragraful Definiția afecțiunii din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 102 cod (L037C) DCI: CETUXIMABUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 12 din

ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 12 al art. I din același act normativ.

STADIALIZAREA AFECȚIUNII: cancer colorectal stadiul IV

CRITERII INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE):

- ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX/FOLFIRI
- în asociere cu irinotecan, în caz de eșec al terapiei cu irinotecan.

Paragraful Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.) din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 102 cod (L037C) DCI: CETUXIMABUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 12 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 12 al art. I din același act normativ.

TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Erbix se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe m² de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/m². Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare. Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii.

Dacă în timpul tratamentului cu Erbix apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

MONITORIZARE TRATAMENT (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 ora după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înaintea tratamentului cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituție electrolitică.

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse - Incidența următoarelor reacții severe
 - reacții legate de perfuzie
 - tulburări respiratorii
 - reacții cutanate
 - tulburări electrolitice
- Comorbidități: afecțiuni cardiace sau pulmonare, afecțiuni hematologice, funcție renală sau hepatică modificată.
- Non-responder: nu sunt disponibile date publicate
- Non-compliant: nu este cazul

RELUARE TRATAMENT (condiții) - NA

PRESCRIPTORI

- medici specialiști oncologie medicală

DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

STADIALIZAREA AFECȚIUNII: Cancer cu celule scuamoase avansat local al capului și gâtului

CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap și gât;

TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab (Erbix) cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Erbix se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe m² de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/m².

Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. Aceasta premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu Erbix apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei (vezi RCP secțiunea 4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare)

Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înaintea tratamentului cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituție electrolitică.

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse - Incidența următoarelor reacții severe

- reacții legate de perfuzie

- tulburări respiratorii

- reacții cutanate

- tulburări electrolitice

- Comorbidități: afecțiuni cardiace sau pulmonare, afecțiuni hematologice, funcție renală sau hepatică modificată

- Non-responder: nu sunt disponibile date publicate

PRESCRIPTORI: medici specialiști oncologie medicală

DCI: SORAFENIBUM

A. Definiția afecțiunii - Carcinomul hepatocelular

Stadializarea carcinomului hepatocelular - La nivel global se utilizează mai multe sisteme de stadializare a HCC fără un consens absolut.

Criterii de inițiere a tratamentului cu sorafenib - carcinom hepatocelular inoperabil

Tratamentul cu sorafenib este indicat în carcinomul hepatocelular pentru următoarele categorii de pacienți:

- cu afecțiune nerezecabilă;

- cu afecțiune potențial rezecabilă, dar care refuză intervenția chirurgicală;

- inoperabili datorită statusului de performanță sau co-morbidităților (afecțiune localizată). Nu este recomandat pentru pacienții de pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic.

* Atenționare: Datele de siguranță pentru pacienții Clasă Child - Pugh Class B sunt limitate.

Se va utiliza cu precauție extremă la pacienții cu niveluri crescute de bilirubină.

Pacienții pediatrici: Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea terapiei cu Nexavar(R) la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B). Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacțiilor adverse ce pot apărea în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului

Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, la maximum 3 luni sau în funcție de simptomatologie.

Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. Definiția afecțiunii: carcinomul renal

Stadializarea carcinomului renal: stadiul IV: boala metastatică

Criterii de inițiere a tratamentului - Tratamentul pacienților cu cancer renal avansat după eșecul terapiei cu interferon sau interleukină 2 sau la pacienți considerați neeligibili pentru terapia cu interferon

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacțiilor adverse ce pot apărea în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizare

Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, la maximum 3 luni sau în funcție de simptomatologie.

Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

C. Definiția afecțiunii: carcinom tiroidian

Stadializarea carcinomului tiroidian: carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hurthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv

Criterii de includere:

- vârstă > 18 ani;
- ECOG 0-2;
- leziuni măsurabile conform RECIST;
- TSH < 0,5 mU/L;
- valori normale ale TA (<150/90 mmHg);
- FE(vs) normală

Criterii de excludere:

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom);
- infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni;
- tratamente anterioare chimioterapice sau cu thalidomidă;
- tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici sau agenți anti-VEGF, inhibitori de tirozin-kinază;
- HVB, HVC, HIV;
- sarcină.

Tratament

Doza: 400 mg x 2/zi p.o.

Criterii de modificare a dozei/întrerupere:

- toxicitatea cutanată;
- HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă ori de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib;
- hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib;
- ICC - la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic.

Monitorizarea tratamentului: Se va monitoriza imagistic progresia bolii la 3 luni, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc).

Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 103 cod (L038C): "SORAFENIBUM" a fost modificat de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM****, ETANERCEPTUM****, ABATACEPTUM****, TOCILIZUMABUM****

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O

proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanți de TNF alfa (****Etanerceptum, ****Adalimumabum), ****Abataceptum, ****Tocilizumabum:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

1.1. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanerceptum, adalimumabum și tocilizumabum, pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abataceptum;

2. forme active de boală, identificate pe baza următoarelor semne clinice:

2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate și/sau;

2.2. cel puțin 3 articulații cu mobilitatea diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele;

2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta sau sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la aceasta; sau

2.4. boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednisonum);

3. absența contraindicațiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la testul cutanat la tuberculină (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 6-12 luni (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc totali; pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a artritei idiopatice juvenile poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) Tratamentul cu Adalimumabum în asociere cu metotrexatul este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Doza de Adalimumabum recomandată pentru pacienții cu vârsta între 2-12 ani este de 24 mg/mp suprafață corporală astfel: pentru pacienții cu vârsta între 2-4 ani până la maximum 20 mg adalimumabum și pentru pacienții cu vârsta între 4-12 ani până la maximum 40 mg adalimumabum administrate injectabil subcutanat la două săptămâni. La pacienții cu vârsta de 13 ani și peste se administrează o doză de 40 mg la două săptămâni fără să se țină cont de suprafața corporală.

Adalimumabum este de asemenea indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament. Doza de adalimumabum recomandată este de 24 mg/mp suprafață corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Adalimumabum poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

b) Tratamentul cu Etanerceptum se începe la:

- pacienții diagnosticați cu AIJ poliarticular cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament;
- tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament;
- tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament;
- tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doze și mod de administrare:

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient.

c) Tratamentul cu Abataceptum este indicat la pacienții cu AIJ poliarticulară cu FR+ sau FR- care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, Abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abataceptum trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

Abataceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient.

d) Tratamentul cu Tocilizumabum este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și în asociere cu metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoarticulară extinsă) care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Tocilizumabum poate fi administrat și în monoterapie atunci când tratamentul cu metotrexat a dus la efecte secundare majore.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumabum este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumabum este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic.

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

- a) $> = 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $> = 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $> = 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $> = 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau c) cel puțin 2 articulații rămase active.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual și care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;
2. infecții severe precum: sepsis, abcese, infecții oportuniste, infecție a unei proteze articulare aflate in situ etc.;
3. tuberculoză activă;
4. afecțiuni maligne;
5. bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA III-IV);
6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like;

7. reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți (anafilaxie, reacții anafilactoide).

V. Precauții

Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Înainte de inițierea tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale.

NOTĂ:

1. Medicul curant care are dreptul de a prescrie tratament completează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR, confirmat într-un centru universitar; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare

- preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ).

2. La inițierea tratamentului cu agenți biologici este obligatorie menționarea rezultatului testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA = interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT). Înainte de inițierea tratamentului biologic, pacientul pediatric va face dovada vaccinării complete conform schemei MS, inclusiv a vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că au prezentat aceste boli.

3. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorei legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se trimite o singură dată.

VI. PRESCRIPTORI

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal în dosarul pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

Dosarul completat și semnat de către medicul curant se depune la casa de asigurări de sănătate care decontează tratamentul pacientului.

Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea pediatrie, cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 104 cod (L039M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ETANERCEPTUM****, ABATACEPTUM**** a fost modificat de pct. 4 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M): Protocol terapeutic în artropatia psoriazică privind utilizarea agenților biologici Infliximabum**** (original și biosimilar), Adalimumabum****, Etanerceptum****, Golimumabum****

I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatorie cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. Artropatia psoriazică este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40-60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de artropatie psoriazică este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis):

Artrita definită periferică și/sau afectare axială plus 3 puncte din următoarele:

- psoriazis manifest;
- istoric personal de psoriazis (în absența manifestării curente);
- istoric familial pozitiv pentru psoriazis (în absența psoriazisului manifest și a istoricului personal de psoriazis);
- dactilită;
- reacții osoase juxtaarticulare-periostită;
- absența factorului reumatoid;
- distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligoartrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în artropatia psoriazică cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita achiliană.

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

- Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) se folosesc pentru controlul durerii și al simptomelor, mai ales în formele cu afectare axială.

- La pacienții cu boală activă și afectare periferică tratamentul cu medicamente de fond remisive trebuie început cât mai devreme (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- Methotrexatum (MTX) - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână - reprezintă de obicei preparatul remisiv de prima alegere, cu excepția cazurilor când este contraindicat.
- Leflunomidum (LEF) - 20 mg/zi - poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat.
- Sulfasalazinum (SSZ) - doza uzuală 2-3 g/zi - poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat.
- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi.
- Terapia anti TNF alfa.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. În funcție de evoluție, care este monitorizată clinic și biologic, de obicei lunar, dar cel puțin o dată la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmărind controlul cât mai adecvat al bolii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca nonresponder sau parțial responder la tratamentul remisiv clasic, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.

Criterii de includere a pacienților cu artropatie psoriazică în tratamentul cu blocanți de TNF alfa (Infliximabum****, Adalimumabum****, Etanerceptum****, Golimumabum****)

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR

2. Boală activă și severă

Boala activă se definește ca prezența a cel puțin 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații dureroase și 66 de articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulație), în cel puțin două ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puțin o lună împreună cu cel puțin două criterii din următoarele:

- a) VSH mai mare 28 mm la o oră;
- b) proteina C reactivă (PCR) x 3 valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative);
- c) evaluarea globală a pacientului privind evoluția bolii (pe scala VAS de 0-100, care notează cu 0 = boala inactivă și 100 = boală foarte activă), cu un scor între 60 și 100;
- d) evaluarea globală a medicului privind evoluția bolii (pe scala VAS de 0-100, care notează cu 0 = boală inactivă și 100 = boală foarte activă), cu un scor între 60 și 100;
- e) la inițierea terapiei biologice, medicul curant are obligația să efectueze și evaluarea bolii atât de către medic, cât și de către pacient pe scala Likert de 1-5, care notează cu 1 = foarte bine, fără simptome, fără limitarea activității normale și 5 = foarte rău, cu simptome severe cu imposibilitatea desfășurării activităților normale (vezi mai jos scala Likert), utilă pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

3. Lipsa de răspuns la tratamentul remisiv administrat

Un pacient cu artropatie psoriazică poate fi considerat ca nonresponder la terapia remisivă clasică în cazul persistenței semnelor și simptomelor de artropatie psoriazică activă, în pofida a cel puțin două cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/săptămână pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2-3 g/zi Sulfasalazinum; 3-5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum - timp de cel puțin 12 săptămâni fiecare.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

Înainte de inițierea terapiei cu oricare dintre agenții biologici se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta tuberculoză și reactivarea unei hepatite cronice B, C sau D (în condițiile în care această populație are risc mare de TB și de reactivare mai ales a infecției cronice cu virus hepatitic B, C sau D).

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei la 6-12 luni (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C și D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc totali; pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a artropatiei psoriazice poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

Scheme terapeutice cu blocanți de TNF alfa

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNF alfa medicul curant va alege un preparat biologic, ținând seama de criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte și particularitățile pacientului.

1. Infliximabum (original, biosimilar)****: în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
2. Etanerceptum****: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
3. Adalimumabum****: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.
4. Golimumabum****: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

Toți blocanții de TNF alfa se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (sau ca alternativă Leflunomidum, Sulfasalazinum ori Cyclosporinum în caz de intoleranță digestivă, reacții adverse sau indisponibilitate pe piața farmaceutică a Methotrexatum).

În cazul în care preparatul blocant TNF alfa nu se folosește asociat cu un remisiv sintetic din motive obiective, justificate și documentate, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, monoterapia biologică, pe care o va justifica cu documente medicale.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 6 luni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin:

a) indicele compozit numit PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (Criteriile de răspuns în artropatia psoriazică). Acesta include:

- numărul de articulații dureroase din 68 evaluate;
- numărul de articulații tumefiate din 66 evaluate;
- evaluarea bolii pe scară Likert (1-5) de către pacient;
- evaluarea bolii pe scara Likert (1-5) de către medic;

b) modificarea reactanților de fază acută a inflamației (VSH, PCR)

Responder

Pacientul este considerat responder și poate continua tratamentul cu condiția existenței unui răspuns terapeutic, definit ca:

A. Răspuns PsARC, adică ameliorarea a cel puțin 2 parametrii din cei 4 menționați în PsARC (între care cel puțin unul trebuie să fie scor articular), în lipsa înrăutățirii oricărui alt parametru urmărit.

B. Ameliorarea reactanților de fază acută a inflamației (VSH, PCR)

1. Ameliorarea se definește prin:

1.1. scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare (nr. de articulații dureroase, nr. de articulații tumefiate din 68, respectiv 66 evaluate);

1.2. scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale pe scala Likert (1-5) (pacient și medic);

2. Înrăutățirea se definește prin:

2.1. creșterea cu peste 30% a scorurilor articulare (nr. de articulații dureroase, nr. de articulații tumefiate din 68, respectiv 66 evaluate);

2.2. creșterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale pe scala Likert (1-5) (pacient și medic).

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca nonresponder la tratamentul administrat.

Remisiunea

Este definită prin absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale ale VSH și PCR.

Nonresponder

Pacientul este considerat nonresponder dacă după 6 luni de tratament nu îndeplinește criteriile de ameliorare menționate anterior sau prezintă un criteriu de înrăutățire. La pacienții nonresponderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa.

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 6 luni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale ale VSH și PCR) la 2 evaluări consecutive la interval de 6 luni, se indică ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

Infliximabum (original, biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;

Etanerceptum pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutan - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Adalimumabum 40 mg injectabil subcutan - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Golimumabum 50 mg injectabil subcutan - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNFalfa a pacienților:

1. pacienți cu infecții severe, precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste; artrite septice pe o articulație nativă sau protezată în ultimele 12 luni;

2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la golimumabum sau la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

6. sarcina/alăptarea pentru agenții TNF menționați (Infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);

7. afecțiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;

8. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

9. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF a;

10. blocanții TNF folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC sau VHB/VHD, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului gastroenterolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă;

11. terapia PUVA cu doze mai mari de 1.000 jouli;

12. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

13. pierderea calității de asigurat;

14. în cazul nonaderenței la tratament, medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, completează personal dosarul pacientului, care conține date despre:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală [NAD, NAT, VAS (pacient, medic), Likert (pacient, medic), deficite funcționale];
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru VHB, VHC și VHD, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante, conform fișei de evaluare;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: DCI și denumire comercială, precizând doza și schema terapeutică.

Scala VAS și scala Likert de evaluare a bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicația tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de șeful de secție sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secției de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, având obligația de a păstra copii de pe documentele-sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

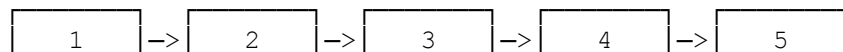
Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

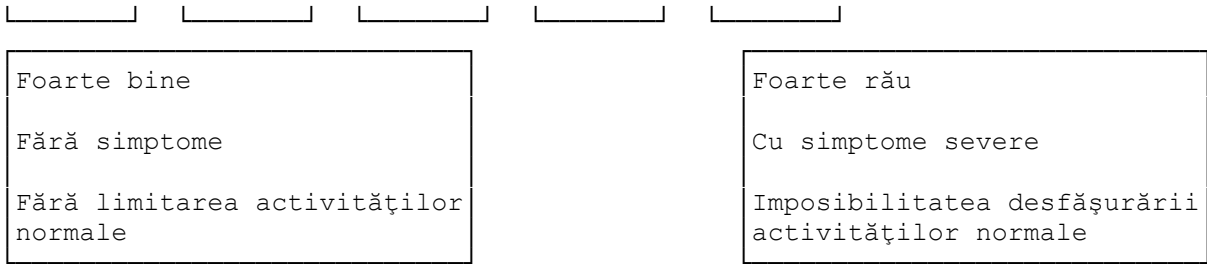
Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul român de boli reumatice).

Ultimul paragraf de la pct. III "Prescriptori" al protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M) a fost modificat de pct. 5 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

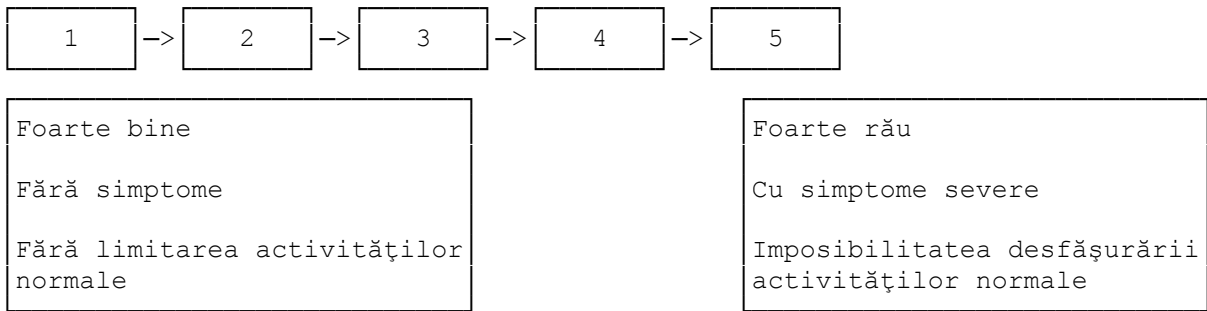
Scara Likert pentru Artropatia psoriazică

Pacient: "Luând în considerare toate aspectele prin care artrita vă afectează, cum vă simțiți astăzi?"





Medic: "Luând în considerare toate aspectele prin care artrita afectează pacientul dvs., cum considerați că se simte astăzi?"



 Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M): Protocol terapeutic în artropatia psoriazică privind utilizarea agenților biologici Infliximabum**** (original și biosimilar), Adalimumabum****, Etanerceptum****, Golimumabum**** a fost înlocuit cu cel prevăzut în anexa 6 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform modificării aduse de pct. 6 al art. I din același act normativ.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M): Protocol terapeutic în spondilita anchilozantă privind utilizarea agenților biologici: Infliximabum****(original și biosimilar), Etanerceptum****, Adalimumabum****, Golimumabum****

I. Definiția afecțiunii

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatorie cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5%-1%), debutul la vârste tinere (18-30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de

viață a pacienților este redusă cu 5-10 ani.

3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

II. Tratamentul spondilitei anchilozante

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extraarticulare);

b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamație;

- durere;

- nivel de funcționalitate/dizabilitate;

- afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei;

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);

d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilartrite. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- Sulfasalazinum - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezite. Doza eficientă de sulfasalazinum este de 2-3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la SSZ lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- Terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu spondilită anchilozantă, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocați de TNFalfa (Infliximabum****, Adalimumabum****, Etanerceptum****, Golimumabum****):

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:

a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispăre în repaus;

b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;

c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;

d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic sau prezența de leziuni active (acute) pe IRM reprezentate în special de edem osos subcondral.

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS \geq 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) care este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 = durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5 (vezi anexa ASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin întrebarea nr. 3 din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/l)

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS \geq 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă)

- ASDAS \geq 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă)

- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie)

- ASDAS \leq 1,3 (boală inactivă)

3. Eșecul terapiilor tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au

nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazinum în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2-3 g/zi);

c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de corticosteroid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extraarticulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti TNFalfa la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu spondilită anchilozantă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT \geq 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei la 6-12 luni (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al spondilitei anchilozante elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screening-ul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B, C și D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc totali; pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a spondilitei anchilozante poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al spondilitei anchilozante elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

Scheme terapeutice cu blocanți de TNFalfa

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNFalfa medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. Infliximabum (original și biosimilar)****: indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

2. Etanerceptum****: indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.

3. Adalimumabum****: indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat.

4. Golimumab****: indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutan o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNFalfa

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 6 luni ținând cont de următoarele elemente:

Teza I de la secția "Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNFa" a protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M) a fost modificată de pct. 6 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (DeltaASDAS)

- Delta ASDAS \geq 1,1 - Ameliorare clinică importantă

- Delta ASDAS \geq 2 - Ameliorare clinică majoră

- Delta ASDAS < 1,1 - Ameliorare absentă

2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului se face dacă:

a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI față de momentul inițierii terapiei;

b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50% față de valoarea de la inițierea tratamentului;

- c) Delta ASDAS $\geq 1,1$ sau boala cu activitate medie ASDAS $>1,3$ și $< 2,1$ acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).
d) pentru pacienții cu boală veche se poate continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

Lit. d) de la secț. "Continuarea tratamentului se face dacă:" a protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M) a fost introdusă de pct. 7 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

Acest profil se raportează față de inițiere sau față de evaluarea anterioară.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Se consideră cazul ca non responder dacă: ASDAS $\geq 3,5$ (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau Delta ASDAS $< 1,1$, BASDAI $< 50\%$ ameliorare (sau BASDAI > 4), VSH și/sau CRP $> 50\%$ față de momentul inițierii tratamentului.

În această situație se impune schimbarea terapiei biologice cu un alt blocant TNF. În această situație o nouă evaluare se va face la 3 luni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului anti TNFalfa. În caz de discordanțe între valorile ASDAS și Delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și Delta ASDAS.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS $\leq 1,3$ și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

Infliximabum (original, biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;

Etanerceptum pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutan - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Adalimumabum 40 mg injectabil subcutan se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Golimumabum 50 mg injectabil subcutan se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere din tratamentul cu blocați de TNFalfa a pacienților:

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste artrite septice pe o articulație nativă sau protezată în ultimele 12 luni;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la golimumab sau la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea pentru agenții TNF menționați (infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);
7. afecțiuni maligne exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;
8. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
9. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF alfa;
10. blocații TNFalfa se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC sau VHB, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului gastroenterolog sau infecționist și cu monitorizare atentă;
11. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
12. pierderea calității de asigurat;
13. în cazul nonaderenței la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, completează personal dosarul pacientului, care conține date despre:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor NY;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru VHB, VHC, VHD avizul medicului gastroenterolog/infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante, conform fișei de evaluare;
- evaluarea gradului de leziuni osteoarticulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: DCI și denumire comercială, precizând doza și schema terapeutică.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicația tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de șeful de secție sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secției de reumatologie/ compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, având obligația de a păstra copii după documentele-sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul român de boli reumatice).

 Ultimul paragraf de la punctul "III. Prescriptori" al protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M) a fost modificat de pct. 8 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

ANEXĂ

la protocol

Modalitate de completare chestionar BASDAI

Versiunea românească a indexului BASDAI

(BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)

Vă rugăm marcați cu un X pe următoarele scale (0-10 cm). Dacă simptomele dumneavoastră (durere, oboseală) au avut variații, marcați numărul care indică media severității acestora.

Cum au fost în ultima săptămână?

1. Care a fost gradul oboselii pe care ați resimțit-o?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

absentă						foarte severă					

6. Cât timp apreciați că durează redoarea (înțepeneala), dimineața?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absentă						foarte severă				

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M): Protocol terapeutic în spondilita anchilozantă privind utilizarea agenților biologici: Infliximabum****(original și biosimilar), Etanerceptum****, Adalimumabum****, Golimumabum**** a fost înlocuit cu cel prevăzut în anexa 7 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform modificării aduse de pct. 7 al art. I din același act normativ.

DCI: SUNITINIBUM

Indicații:

- Carcinomul renal (RCC) avansat și/sau metastatic
- Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței

Tratament

Doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni

Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

Doza minimă = 25 mg

Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranță și toleranță individuală

Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

Doza se crește la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicina)

Nu se modifica doza la persoanele vârstnice sau la pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)

Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide ca nu mai există beneficiu clinic

Criterii de excludere din tratament:

a. Reacții adverse: apariția toxicităților inacceptabile din punct de vedere al clasificării NCI CTG v 3.0-2006

b. Co-morbidități:

i. Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos

ii. Evenimente cardiace prezente în ultimele 12 luni precum

1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
2. bypass cu grefa pe artere coronariene/periferice
3. insuficiența cardiacă congestivă simptomatică

4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor embolism pulmonar

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

a. La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucograma și biochimie completa, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiograma, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii

i. Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic și ori de câte ori se consideră necesar (în funcție de toxicitatea constatată)

ii. Funcția tiroidiană (TSH), electrocardiograma, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ

iii. Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției

PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Capitolul PRESCRIPTORI din Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 107 cod (L042C) se modifică potrivit anexei 14 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 14) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): Protocol terapeutic în poliartrita reumatoidă privind utilizarea agenților biologici: Infliximabum**** (original și biosimilar), Etanerceptum****, Adalimumabum****, Golimumabum****, Certolizumabum****, Rituximabum****, Tocilizumabum****, Abataceptum****.

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici/Definirea remisiunii bolii

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de bolnavi cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile.

A. Afectarea articulară (nu se evaluează: prima MCF, prima MTF și IFD!)	
1 articulație mare (articulații mari sunt: umerii, coate, șold, genunchii, tibio-tarsienele)	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (+/- afectare articulații mari) (articulații mici sunt: MCF, IFP, MTF, IF a policelui, RCC)	2
4-10 articulații mici (+/- afectare articulații mari)	3

> 10 articulații (cel puțin o articulație mică)	5
B. Serologie (cel puțin un test este necesar pentru diagnostic)	
FR și Ac anti CCP negativi	0
FR sau Ac anti CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau Ac anti CCP pozitivi în titru mare (valori mai mari de 3 ori limita superioară a normalului)	3
C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test este necesar pentru diagnostic)	
CRP și VSH normale	0
CRP sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta tânără la debut (< 45 ani);
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al Ac anti CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate radiologic (cu dovada existenței acestora);
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extraarticulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită).

II. Tratamentul remisiv al PR, evaluare, criteriile de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică

Tratamentul remisiv (de fond) al PR este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR (Smolen et al. Ann Rheum Dis 2014; 73:3-5): terapii remisive sau modificatoare de boală [Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)], care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenționale (csDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013 (Smolen et al. Ann Rheum Dis 2013; 0:1-18) tratamentul cu remisive sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- Methotrexat (MTX) - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (sc sau im) a MTX trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron);

- Leflunomid (LEF) - utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la MTX, în doza uzuală de 20 mg/zi;

- Sulfasalazina (SSZ) - utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută până la 3g/zi (funcție de toleranță);

- Hydroxychloroquina (HCQ) - utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: MTX, LEF, SSZ), din cauza eficacității relative mai mici utilizarea sa ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara MTX, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică, doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:

- Ciclosporina A (CSA), în doză uzuală de 3-5 mg/kgc/zi;

- Azathioprina (AZT), în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă MTX.

Corticosteroizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale) timp de până la 6 luni, însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS 28).

Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;

- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;

- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;

- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS 28 se ține cont de următoarele definiții:

- DAS 28 $\leq 2,6$ = remisiune;

- DAS 28 $> 2,6$ și $\leq 3,2$ = activitate scăzută a bolii (LDA);

- DAS 28 $> 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);

- DAS 28 $\geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de evoluție a bolii. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca nonresponder sau parțial responder la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiei biologice.

Pacienții cu PR activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic.

În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate ai bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);

- numărul de articulații tumefiate (NAT);

- redoarea matinală (în minute);

- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;

- VSH (la 1 oră);

- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS 28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenți biologici Infiximabum**** (original și biosimilar), Etanerceptum****, Adalimumabum****,

Golimumab****, Certolizumab****, Rituximab****, Tocilizumab****, Abataceptum****.

Pentru includerea unui pacient cu PR în terapia biologică este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;

2.b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. 1). Dintre factorii de prognostic nefavorabil este obligatorie prezența următorilor: vârsta, titru crescut Ac anti CCP, valori mari PCR, prezența eroziunilor evidențiabile pe radiografia de mâini.

Pentru oricare categorie [(2.a) și 2.b)], pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);

- și 2 din următoarele 3 criterii:

- redoare matinală peste 60 de minute;

- VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);

- proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS 28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line Registrul Român de Boli Reumatice) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS 28 cu oricare dintre cei 2 reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de Methotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice

În cazul în care medicul curant decide să nu indice unui pacient cu PR MTX, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind nonresponder la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv respectiv. La momentul evaluării activității bolii în vederea indicației de tratament biologic este necesar ca pacientul să primească terapie remisivă sintetică, iar aceasta să fi fost administrată continuu, în doze maxime, în ultimele 24 de săptămâni dinaintea evaluării.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 2 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu PR de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 6-12 luni (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B, C și D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc totali; pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a poliartritei reumatoide poate fi inițiată,

precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), Rituximab.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Orice terapie biologică (inclusiv Tocilizumabum) se administrează asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săpt.), care este menținut și după inițierea biologicului. În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de Tocilizumab. De menționat că în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situații excepționale, în monoterapie: Etanerceptum, Adalimumabum, Certolizumabum.

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- PCR (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS 28;
- indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 2 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "Treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului: pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS 28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS 28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care NU înregistrează NICIO ameliorare după inițierea terapiei, iar ca parțial responderi, cei care înregistrează un răspuns, care însă NU îndeplinește criteriile de obiectiv terapeutic (respectiv, după caz, remisiunea bolii sau activitatea ei joasă) și criteriul de răspuns bun EULAR.

Schimbarea terapiei biologice: la pacienții nonresponderi sau parțial responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni:

- un alt inhibitor TNF (pe care pacientul nu l-a mai încercat) (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect);
- rituximab;
- abatacept;
- tocilizumab.

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisie la LDA) sau de la LDA la MDA, se impune schimbarea terapiei administrate.

A. Clasa blocașilor de TNF alpha: Infliximabum**** (original și biosimilar), Etanerceptum****, Adalimumabum****, Golimumabum****, Certolizumabum****

1. Infliximabum (original și biosimilar): se utilizează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în

ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

2. Etanerceptum: se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu MTX, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Adalimumabum: se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumabum: se utilizează asociat cu MTX în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutan lunar în aceeași dată a lunii. În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Certolizumabum: se utilizează asociat cu MTX în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutan la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

B. Clasa blocanților costumulării limfocitelor T-Abataceptum:

Se utilizează asociat cu Methotrexatum; în cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

Abatacept s.c. trebuie administrat săptămânal în doză de 125 mg sub formă de injecție subcutanată indiferent de greutatea corporală.

C. Blocanți ai receptorului pentru IL-6 - Tocilizumabum: se administrează asociat cu MTX, în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon.

În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51-61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62-65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66-70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71-74 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76-80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81-84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85-90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91-94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- >95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivele sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti CD-20: Rituximabum

Tratamentul cu Rituximab (RTX) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă, și
- care prezintă un răspuns inadecvat (nonresponderi) sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici, apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie (DAS 28 > 3,2).

În situații particulare menționate mai jos, Rituximab poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- TBC latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab se administrează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care RTX nu poate fi asociat cu MTX, medicul curant va

indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu RTX constă în două perfuzii intravenoase de 1.000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu RTX. Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament pacientul este considerat responder și continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ($DAS\ 28 \geq 3,2$); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu $\geq 1,2$, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

Atitudinea la pacienții cu PR aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza Booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- * numărul articulațiilor dureroase ≤ 1
- * numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1
- * proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl
- * aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10)

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) $\leq 3,3$.

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

Reducerea expunerii la terapia biologică se face după cum urmează:

- Infliximabum (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.
- Etanerceptum: pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- Adalimumabum: 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- Golimumabum: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- Certolizumabum: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- Abataceptum: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- Tocilizumabum: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- Rituximabum: 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1,2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere impune avizul medicului infecționist/gastroenterolog;
3. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
4. antecedente de hipersensibilitate la infliximab (original sau biosimilar), etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, rituximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
5. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum original sau biosimilar);

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. sarcina/alăptarea; pentru toate preparatele biologice se va utiliza contracepție adecvată, lipsa acesteia constituind o contraindicație a aplicării tratamentului;
8. afecțiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
11. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
12. pierderea calității de asigurat;
13. în cazul nonaderenței la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, completează personal dosarul pacientului, care conține date despre:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru VHB și VHC, VHD, avizul medicului gastroenterolog/infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante, conform fișei de evaluare;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde a fost realizat;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol)
- preparatul biologic recomandat: DCI și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicația tratamentului biologic va fi în mod explicit AVIZATĂ (cu semnătură, parafă) de șeful de secție sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare, sau după caz, al secției de reumatologie/ compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul român de boli reumatice).

Ultimul paragraf de la punctul "III. Prescriptori" al protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M) a fost modificat de pct. 9 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4

noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): Protocol terapeutic în poliartrita reumatoidă privind utilizarea agenților biologici: Infliximabum**** (original și biosimilar), Etanerceptum****, Adalimumabum****, Golimumabum****, Certolizumabum****, Rituximabum****, Tocilizumabum****, Abataceptum**** a fost înlocuit cu cel prevăzut în anexa 8 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform modificării aduse de pct. 8 al art. I din același act normativ.

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENȚI (L044L)

PSORIAZIS CRONIC ÎN PLĂCI ȘI PLACARDE

(forma medie sau severă)

Tratamentul cu medicamente biologice

Psoriazis. Generalități

Psoriazisul (PSO) este o afecțiune cutanată cronică, determinată genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 1-2%.

Psoriazis - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului are în vedere indicatori clinici (suprafața tegumentului afectat de psoriazis) dar și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - vezi Anexa 1). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

- PSO cu afectare ușoară - afectare sub 2% din S corp

- PSO cu afectare medie

 - afectare 2 - 10% din S corp

 - sau

 - DLQI > 10

 - sau

 - rezistență terapeutică

- PSO cu afectare severă - afectare peste 10% din S corp

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Aprecierea evoluției psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
subtotal				
PASI				

leziuni fără marcate

E eritem 0 1 2 3 4

I indurație 0 1 2 3 4

D descuamare 0 1 2 3 4

factorul A corespunzător ariei afectate

1 pentru 10%

2 pentru 10 - 30%

3 pentru 30 - 50%

4 pentru 50 - 70%

5 pentru 70 - 90%

6 pentru 90 - 100%

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducându-le manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol/betametazonă, acid salicilic/mometazonă, acid salicilic/betametazonă) iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament este disponibil asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul psoriazisului cu raze ultraviolete și-a dovedit pe deplin eficacitatea. Numeroase secții de dermatologie din țară având în dotare astfel de dispozitive.

Accesul pacienților la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate pe durata spitalizării. Terapia sistemică cu retinoizi (acitretin) induce rapid remisiunea leziunilor de psoriazis exudativ iar administrarea de etanercept, infliximab sau adalimumab induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis (vezi Anexa 2).

Terapiile biologice disponibile în România

Adalimumab - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc. Doza recomandată de Adalimumab pentru pacienții adulți este o doză inițială de 80 mg administrată subcutanat, urmată după o săptămână de la doza inițială, de o doză de 40 mg administrată subcutanat la două săptămâni.

Etanercept - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Doza recomandată la adulții cu psoriazis în plăci, cronic, moderat sau sever, este de 25 mg Enbrel administrată de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg, administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de 2 ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg o dată pe săptămână.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Doza recomandată la copii și adolescenții (vârsta peste 8 ani), cu psoriazis în plăci, cronic sever, este de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (pană la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână (vezi Anexa 4 și 5).

Infliximab - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin.

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 2 ore, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu

infliximab.

Criterii de includere în tratament pentru pacienții adulți (peste 18 ani):

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis în plăci moderat sau sever

și

- pacientul îndeplinește criteriile clinice

- psoriazis în plăci moderat sau sever de peste 6 luni

- eșec la tratamentul sistemic standard administrat anterior timp de minim 6 luni (methotexat și/sau retinoizi și/sau ciclosporina și/sau PUVA) sau intoleranță, respectiv contraindicație

pentru astfel de terapii

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- să dezvolte sau să fie la un risc foarte înalt să dezvolte toxicitate la terapiile folosite și terapiile standard alternative nu pot fi folosite,

sau

- a devenit intolerant sau nu poate primi terapii standard sistemice (acitretin, methotexat, ciclosporina, UVB, UVA, PUVA)

sau

- a devenit ne-responsiv la terapiile standard (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de sub 50% îmbunătățire a scorului PASI și sub 5 puncte îmbunătățire a scorului DLQI, după cel puțin 6 luni de tratament la doze terapeutice:

- methotexat 15 mg, max 25-30 mg, o singură doză săptămânal (oral, subcutan sau intramuscular),

- acitretin 25-50 mg zilnic

- ciclosporina 2-5 mg/kg zilnic

- UVB cu bandă îngustă sau psoralen fototerapie (pacient ne-responsiv, recădere rapidă, sau depășirea dozei maxime recomandate); 150-200 cure pentru PUVA, 350 pentru UVB cu

bandă îngustă

sau

- are o boală ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate (minim 3 spitalizări/an)

sau

- are comorbidități care exclud folosirea terapiei sistemice (ca de exemplu methotrexatul)

sau

- pacientul suferă de o boală severă, instabilă, critică (cu excepția psoriazisului eritrodermic sau pustulos).

Criterii de includere în tratament pentru copii și adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 8 - 17 ani) - vezi Anexa 4 și 5

- diagnostic de psoriazis în plăci, cronic sever, de minim 6 luni

și

- vârstă cuprinsă între 8 și 17 ani

și

- boala este controlată inadecvat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente administrate minim 6 luni:

a. retinoizi 0,5 - 1 mg/kg/zi

sau

b. metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg/săptămână

sau

c. ciclosporina 0,4 mg/kg/zi

sau

d. fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA (copii și adolescenți peste 12 ani)

Criterii de alegere a terapiei biologice

Nu există studii comparative privind eficacitatea terapiei cu adalimumab, etanercept sau infliximab. Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de comorbiditățile pre-existente, de preferința pacientului, de preferința prescriptorului și de facilitățile locale.

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul. În cazul unui pacient cu vârsta între 8 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude:

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă (în cazul blocaților TNF α), infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (în cazul blocaților TNF α);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la etanercept, la infliximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infliximabum-ului);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcină/alăptarea;
7. copii cu vârstă între 0-17 ani (cu excepția terapiei cu etanercept care are indicație în psoriazisul în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta peste 8 ani);
8. afecțiuni maligne sau premaligne, excluzând cancerul de piele non-melanom tratat adecvat, malignitățile diagnosticate și tratate mai mult de 10 ani (în care probabilitatea vindecării este foarte mare);
9. demielinizare (în cazul blocaților TNF α);
10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF α .

Contraindicații relative:

- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- HIV pozitiv sau SIDA
- virusul hepatitei B sau C pozitiv (cu avizul medicului specialist gastroenterolog sau infecționist).

Monitorizarea și evaluarea pacienților

Pacientul trebuie evaluat la 3 luni pentru monitorizarea reacțiilor adverse, apoi la 6 luni de la inițierea terapiei pentru evaluarea răspunsului terapeutic și ulterior din 6 în 6 luni. Necesitatea monitorizării de laborator este mai puțin evidentă decât în cazul terapiei convenționale. Aceste vizite regulate cu evaluarea statusului clinic al pacientului, sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor efecte adverse sau infecții.

Recomandări pentru pre-tratament și monitorizare

Pre tratament	Monitorizare		
Severitatea bolii	PASI / DLQI	Da	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Infecții malignități demyelinizare insuficiență cardiacă	Da da da pentru anti TNF da pentru anti TNF	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Infecție TBC		Da	anual
Teste de sânge	- HLG	Da	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni

	- creatinina, ureea, electroliți, funcțiile hepatice - hepatita B și C, HIV	da - da (se va testa la cei aflați la risc)	
Urina	analiza urinii	da	-la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Radiologie	RX	da	

Criterii de evaluare a răspunsului la tratament:

- evaluarea răspunsului la tratament se face la 6 luni.

Întreruperea tratamentului cu un biologic se poate face atunci când la 6 luni nu s-a obținut un răspuns adecvat.

Răspunsul adecvat se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial și

- scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. Printre reacțiile adverse severe ce justifică întreruperea tratamentului amintim: malignitățile (excluzând cancerul de piele non-melanom), toxicitate la agenții biologici, starea de graviditate (întrerupere temporară), infecții intercurrente severe (întrerupere temporară), operații chirurgicale (întrerupere temporară).

PROCEDURI DE APROBARE

Medicul specialist dermatolog:

- completează Fișa pacientului (Anexa 2) care conține date despre:

- Diagnosticul cert de psoriazis

- Istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului)

- Recomandarea tratamentului cu agenți biologici (cu respectarea criteriilor de includere)

- Starea clinică și paraclinică a pacientului

- Scorurile PASI și DLQI

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de specialitate la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ (anexată) privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Dosarul este depus la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate teritoriale de asigurat unde va fi înregistrat și apoi înaintat Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate prin poștă sau prin depunere la registratura generală a CNAS.

Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, numită: COMISIA PENTRU APROBAREA TRATAMENTULUI PSORIAZISULUI CU AGENȚI BIOLOGICI evaluează și aprobă dosarul în conformitate cu criteriile de includere/excludere, trimite aprobarea de tratament către Casa de Asigurări de Sănătate cu care medicul care a făcut recomandarea de tratament (ca furnizor de servicii medicale) se află în relație contractuală.

Aprobarea dosarului este necesară la inițierea terapiei. La 3 luni de la inițierea tratamentului se va face o reevaluare a dosarului pentru monitorizare, iar la 6 luni de la inițierea terapiei și ulterior din 6 în 6 luni se vor face reevaluări pentru a urmări apariția/menținerea răspunsului adecvat la tratament.

Medicul curant dermatolog pe baza recomandării aprobate de Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, prescrie medicamentul sub formă de rețetă fără contribuție personală.

În sarcina exclusivă a medicului curant dermatolog cade urmărirea ulterioară a eficienței și toleranței tratamentului (urmărind la fiecare control cel puțin datele prevăzute în fișa ulterioară și condiționând continuarea tratamentului).

Fișele de evaluare de monitorizare vor fi trimise Comisiei pentru aprobarea tratamentului psoriazisului cu agenți biologici a C.N.A.S. la 3 luni și la 6 luni de la inițierea terapiei și ulterior din 6 în 6 luni.

Pacientul prezintă prescripția medicală la una dintre farmaciile care au contract cu Casa de asigurări de sănătate.

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este prezentat în Anexa 1. Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21- 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Protocol terapeutic pentru colagenozele majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, dermato/polimiozite, vasculite sistemice)

Principii Generale:

- boli inflamatorii cronice cu afectare multisistemică;
- tratamentul cuprinde măsuri generale și terapie patogenică adaptată gravității bolii;
- opțiunea terapeutică este dictată de afectarea viscerală care va fi evaluată separat pentru fiecare dintre

Mijloace medicamentoase în funcție de tabloul clinic:

A. Afectarea cutanată:

cortizonic topic sau intralezional;

corticosteroizi oral cu timp de înjumătățire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenți

antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 400-600 mg/zi, scăzând ulterior doza la jumătate;

Dapsona 100-200 mg/zi pentru leziuni buloase, profunde; forme rezistente

Thalidomida 100-300 mg/zi pentru afectarea cutanată refractară.

B. Afectarea articulară:

AINS prima intenție terapeutică, de evitat inhibitorii specifici COX-2 la pacienții cu sindrom antifosfolipidic secundar;

antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 200 mg/zi;

corticosteroizi oral cu timp de înjumătățire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenți în afectarea articulară însoțită de febră.

Methotrexate 15-20 mg/sapt pentru afectarea articulară refractară la antimalarice și care necesită doze mari și susținute de cortizon.

C. Afectarea Renală, a Sistemului Nervos Central, Afectarea pulmonară și alte afectări amenințătoare de viață

corticoterapie orală (glucocorticoizi cu T1/2 mediu) _doze mari 1-2 mg/kg/zi 4-6 săptămâni cu scăderea ulterioară a dozelor cu 10% săptămânal sau

metilprednisolon în puls-terapie 1 g/zi pev 3 zile consecutive, urmată de terapie orală;

terapie imunosupresoare: afectare renală sau nervoasă severă, rezistență la cortizonice, corticodependență, permite reducerea dozei de cortizon la 0,5 mg/kg/zi;

>< **Ciclofosfamidă:**

- oral zilnic 1,5-2,5 mg/kg/zi sau
- puls - terapie 10-15 mg/kg/zi repetat lunar timp de 6 luni, apoi la fiecare 2 luni pentru 3 administrări, apoi la fiecare 3 luni pentru 4 doze (permite evitarea recidivelor),
- hidratare adecvată, agenți uroprotectori (Mesna),
- urmărirea efectelor secundare: toxicitate medulară (hemograma), cistită hemoragică, intoleranță digestivă, alopecie, fibroză pulmonară.

>< **Azathioprina (Imuran):**

- administrată "de novo" sau mai ales după Ciclofosfamidă ca terapie de întreținere
- doza de 1-2,5 mg/kg/zi,
- mai puține efecte secundare;

>< **Ciclosporina:**

- în special pentru nefrita membranoasă, cu necesar mare de corticosteroizi
- efecte adverse hipertensiune arterială, nefrotoxicitate, parestezii;

>< **Alte imunosupresoare:**

- Micofenolat mofetil - eficacitate comparabilă cu ciclofosfamidă, dar toxicitate inferioară acesteia la pacienți care nu pot urma terapia cu ciclofosfamidă datorită intoleranței
- Methotrexat: pentru afectarea articulară, cutanată sau afectare viscerală (pulmonară, pericardică, cardiacă cu forme ușoare de boală (NU afectare organică severă).
- Leflunomide 20 mg/zi în afectarea articulară refractară

D. Afectarea viscerală de tipul serozitei (pleurezie, pericardită, peritonită), vasculită, pneumonită acută, miozită, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună etc.:

corticoterapie orală doze medii-mari 0,5-1 mg/kg/zi, cu reducerea ulterioară a dozelor, metilprednisolon în puls-terapie 1 g/zi pev 3 zile consecutive, urmată de terapie orală Azathioprina(Imuran) pentru efect "economizator" de cortizon

- administrată "de novo" sau după sau asociat corticoterapiei, de întreținere
- doza de 1-2,5 mg/kg/zi,

E. Trombocitopenia autoimună severă (< 30000/mm³):

corticoterapie,

Danazol (400-800 mg/zi)

imunosupresoare: Azathioprină 1-2,5 mg/kg/zi, Ciclosporina

Imunoglobuline intravenos 400 mg/kg/zi 5 zile consecutive (eficiență și în nefrita lupică).

F. Terapii adjuvante:

hormonală: Danazol, Dehydroepiandrosteron, Tamoxifen, Bromocriptină;

anticoagulantă: în sindromul antifosfolipidic secundar - anticoagulante orale cu menținerea unui I.N.R. 2-3;

prevenirea osteoporozei: calciu 1000 mg/zi, vitamina D 800 UI/zi, bisfosfonați dacă doza de cortizon > 10-20 mg/zi minim 3 luni;

controlul T.A. (țintă 130/80), limitarea proteinuriei (Inhibitori de Enzimă de Conversie);

prevenirea arterosclerozei: statine.

COMISIA DE REUMATOLOGIE a MSP

DCI: TEMOZOLOMIDUM

I. Definiția afecțiunii

- glioblastom multiform nou diagnosticat
- glioame maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive

II. Stadializarea afecțiunii

- glioame maligne, grad III și IV (clasificare WHO)

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie: adulți
- glioame maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard: adulți și copii peste 3 ani

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

1. Glioblastom multiform nou diagnosticat: Adulți: în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie:

- 75 mg/m² suprafață corporală, zilnic, timp de 42 zile (până la 49 zile) concomitent cu radioterapia focală; 4 săptămâni pauza, urmata de monoterapie cu Temodal, 6 cicluri de

tratament: Ciclul unu: 150 mg/m²/zi, 5 zile, apoi 23 zile fără tratament; Ciclurile 2 - 6: se crește doza la 200 mg/m² dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1,5 x 10⁹/l și număr de trombocite ≥ 100 x 10⁹/l.

2. Gliome maligne recurente sau progresive:

Adulți: Un ciclu de tratament = 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, doza este de 200 mg/m²/zi în primele 5 zile urmat de 23 zile pauză. La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m²/zi, și este crescută la 200 mg/m²/zi în cel deal doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (NAN ≥ 1,5 x 10⁹/l și număr de trombocite ≥ 100 x 10⁹/l). Copii: La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, un ciclu de tratament are 28 zile. Temodal se administrează oral în doză de 200 mg/m²/zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului. Pacienților copii care au primit anterior chimioterapie, li se va administra o doză inițială de 150 mg/m²/zi 5 zile, urmând ca doza să fie crescută la 200 mg/m²/zi 5 zile, în cursul ciclului următor, dacă nu apar manifestări toxice hematologice.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Înainte de fiecare ciclu de tratament, trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: NAN ≥ 1,5 x 10⁹/l și număr de trombocite ≥ 100 x 10⁹/l. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care NAN depășește 1,5 x 10⁹/l, iar numărul de trombocite depășește 100 x 10⁹/l. Dacă NAN scade < 1,0 x 10⁹/l sau numărul de trombocite este < 50 x 10⁹/l, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel. Nivelurile dozelor sunt 100 mg/m², 150 mg/m² (nivel 0) și 200 mg/m² (nivel 1). Doza minimă recomandată este de 100 mg/m² (nivel -1)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat: întreruperea definitivă a administrării de temozolomidă pe durata fazei concomitente de radioterapie și temozolomidă: NAN < 0,5 x 10⁹/l; Număr de trombocite < 10 x 10⁹/l; toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) de grad 3 sau 4.

Întreruperea definitivă a administrării Temodal pe durata fazei de monoterapie, tratamentul trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de 100 mg/m² (nivel -1), determină toxicitate (neutropenie, trombocitopenie)
- reapare același grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) după reducerea dozei
- toxicitate non-hematologică CTC de grad 4
- Co-morbidități NA
- Non-responder NA
- Non-compliant NA
- Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată NA

VII. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Capitolul PRESCRIPTORI din Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 111 cod (L046C) se modifică potrivit anexei 15 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 15) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: PEMETREXEDUM

I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie

- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/mp (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

- Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/mp, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau

un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 -1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed.

Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamina B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor., se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

- Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale.

Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale.

Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală

I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

PEMETREXED în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină.

II. Stadiul afecțiunii: NSCLC avansat sau metastatic

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

A. tratament de primă linie

Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/mp (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/mp, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

B monoterapie

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/mp (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed atât în prima linie cât și în monoterapie în linia II-a și întreținere trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 -1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamina B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta.

Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.
- pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor
- neurotoxicitate de grad 3 sau 4.
- progresie a bolii

VI. Monitorizarea tratamentului:

• Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

• Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mmc, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mmc.

• Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

• Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin aminotransferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 112, cod (L047C), DCI: PEMETREXEDUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 13 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 13 al art. I din același act normativ.

DCI: FLUDARABINUM

I. Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalența bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an*2). Până de curând rapoartele estimau la numai 10-15% procentul de pacienți afectați cu vârsta sub 50 de ani*3) în timp ce ultimele statistici prezentată ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani*1).

II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC

Frecvența (%)	Supraviețuire medie		
Stadializare Binet:			
A	63	> 10 ani	
B	30	5 ani	
C	7	1,53 ani	
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	> 10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Fludara(R) este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

tratamentul inițial al LLC sau

la pacienții cu LLC care nu a răspuns sau care a progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin un agent alkilant.

tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).

Protocol terapeutic de Tratament cu fludarabină (Fludara(R))

tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

Tratamentul de primă linie:

- LLC (Leucemia limfocitară cronică):

■ În monoterapie sau combinații cu ciclofosamidă

■ Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)

■ La pacienții cu comorbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiența renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

- LNH-Ig (Limfoame non-Hodgkin indolente):

■ În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM

■ În combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-Ig stadiile III-IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii

- LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)

Tratamentul de a doua linie:

- LLC:

■ Se poate repeta tratamentul inițial la pacienții care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară

■ La pacienții refractari sau care recad după terapii care conțin Fludarabină se recomandă combinații care conțin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)

- LNH-Ig:

■ La pacienții cu NHL-Ig care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puțin un agent alkilant.

- LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)

Protocol terapeutic de Tratament cu fludarabină (Fludara(R))

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

■ 25 mg/m² administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

■ 40 mg/m² administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

■ În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidități severe), Fludara(R) poate fi utilizată în doză redusă.

■ Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după 6 cicluri de tratament.

■ Pentru pacienții cu LNH-Ig, Fludara(R) se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienților au primit 8 cicluri de tratament.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

Hemoleucograma

Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT

Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică)*1).

VI. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse:

i. hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului

Co-morbidități

i. la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min

ii. anemie hemolitică decompensată

Non-responder

i. Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiții)

Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepția pacienților:

() la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau

() la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicație (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

VIII. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați doar pentru formele cu administrare orală.

Capitolul PRESCRIPTORI din Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 113 cod (L048C) se modifică potrivit anexei 16 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 16) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

Bibliografie:

*1). Eichorts B, Hallek M. et al, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2008

*2). Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up; M. Drezling On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Annals of Oncology 19 (Supplement 2), 2008

*3). Hein T. CLL epidemiological data. European key countries. Schering AG Berlin, 2001

*4). AML 15 Trial Protocol - Version 3: January 2005

DCI: DOCETAXELUM

I. Definiția afecțiunii

Cancer mamar

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

DOCETAXELUM este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclina sau un agent alchilant.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu capecitabina, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclina.

II. Stadiul afecțiunii: cancer mamar operat cu ganglioni pozitivi sau local-avansat sau metastatic

III. Criterii de includere: cancer mamar operat cu ganglioni pozitivi, local-avansat sau metastatic

IV. Tratament

Pentru tratamentul adjuvant al cancerului mamar operabil, cu interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² administrat la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri.

Pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m². Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m² se asociază cu doxorubicină (50 mg/m²).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m² o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia inițială de docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată.

În asociere cu capecitabina, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² o dată la trei săptămâni și capecitabina în doză de 1250 mg/m² de două ori pe zi (în interval de 30 de minute după masă) timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este $\geq 1500/\text{mmc}$. La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile $< 500/\text{mmc}$ timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ la $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ și/sau de la 75 la $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

În studiul pivot, pacientelor care au primit tratament adjuvant pentru cancer mamar și care au avut neutropenie complicată (inclusiv neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), li s-a recomandat administrarea de G-CSF pentru a asigura profilaxia (de exemplu, în zilele 4 până la 11) pe parcursul tuturor ciclurilor următoare. La pacientele care continuă să aibă această reacție, trebuie să se continue administrarea de G-CSF, iar doza de docetaxel trebuie redusă la $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Cu toate acestea, în practica clinică, neutropenia poate să apară mai devreme. Prin urmare, utilizarea G-CSF trebuie luată în considerare în funcție de riscul de neutropenie al pacientului și de recomandările curente. La pacientele care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile $< 1500/\text{mmc}$.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală

VI. Reluare tratament: tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacientele care au răspuns inițial la tratament și care prezintă reluare de evoluție după un interval mai mare de 6 luni de la încheierea tratamentului.

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

I. Definiția afecțiunii

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXELUM este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

II. Stadializarea afecțiunii: Cancer pulmonar non-microcelular, avansat loco-regional sau metastatic

III. Criterii de includere: Cancer pulmonar non-microcelular, avansat loco-regional sau metastatic

IV. Tratament

La pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapice, regimul de dozaj recomandat este docetaxel $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, urmat imediat de cisplatină $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși de platină, doza recomandată este de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ în monoterapie.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de $< 25000/\text{mmc}$, la pacienții care au avut neutropenie febrilă sau la pacienții cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la $65 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile $< 1500/\text{mmc}$.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală

VI. Reluare tratament: tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacienții care au răspuns inițial la tratament, și care prezintă reluare de evoluție după un interval mai mare de 6 luni de la încheierea tratamentului.

Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

I. Definiția afecțiunii

Adenocarcinom gastric

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

II. Stadializarea afecțiunii: cancer gastric metastazat

III. Criterii de includere: adenocarcinom gastric metastazat, netratat anterior cu chimioterapie

IV. Tratament

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² în perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² în perfuzie cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi, administrat în perfuzie continuă cu durata de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatină. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m². Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m². În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m². Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm³, iar plachetele la o valoare > 100000/mm³. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatita/mucozita de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatita/mucozita de grad 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

În studiul clinic pivot la pacienții care au prezentat neutropenie complicată (incluzând neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), s-a recomandat să se utilizeze G-CSF pentru a furniza o acoperire profilactică (de exemplu ziua 6-15) în toate ciclurile următoare.

Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm³.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală

VI. Reluare tratament: Tratamentul se administrează până la progresia bolii și/sau toxicitate necontrolabilă

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

I. Definiția afecțiunii

Cancer al capului și gâtului

DOCETAXELUM în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratament de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase, al capului și gâtului, avansat local.

II. Stadializarea afecțiunii: carcinom scuamos local-avansat

III. Criterii de includere: carcinom scuamos local-avansat, netratat anterior

IV. Tratament

Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată (înainte și după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a diminua riscul toxicității hematologice. Toți pacienții din brațul cu docetaxel al studiilor TAX 323 și TAX 324 au primit antibioterapie profilactică.

Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie

Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² în perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie continuă cu 750 mg/m² și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.

Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie

Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m² și zi, de perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să primească chimioradioterapie.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m². Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m². În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m². Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm³, iar plachetele la o valoare > 100000/mm³. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatita/mucozita de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatita/mucozita	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU,

de grad 4

pentru toate ciclurile ulterioare.
Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mmc.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date.

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală

VI. Reluare tratament: NA

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

I. Definiția afecțiunii

Cancer de prostată

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

II. Stadializarea afecțiunii: cancer de prostată metastazat

III. Criterii de includere: cancer de prostată metastazat, rezistent la hormonoterapie

IV. Tratament

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m². Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este ≥ 1500 /mmc. La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile < 500/mmc timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m² la 75 mg/m² și/sau de la 75 la 60 mg/m². Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m², tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mmc.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date.

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate): RR, DFS, Supraviețuire globală

VI. Reluare tratament: Tratamentul se administrează până la progresia bolii și/sau toxicitate necontrolabilă

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

I. Definiția afecțiunii

Leucemia cu celule păroase

II. Stadializarea afecțiunii

Leucemie cu celule păroase

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Leucemia cu celule păroase.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratament inițial. 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni. În cazul apariției intoleranței, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât și frecvența administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

Tratament de întreținere. 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat. În caz de intoleranță, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

Durata tratamentului. Tratamentul trebuie efectuat aproximativ șase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe. Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere. Durata optimă de tratament cu Roferon-A, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;
- afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Roferon-A, să exacerbeze afecțiuni cardiace preexistente;
- disfuncție severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice;
- epilepsie și/sau alte disfuncții ale sistemului nervos central;
- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;
- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori, cu excepția tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;
- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.
- Reacții adverse

Majoritatea pacienților au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgi și transpirație.

Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.

Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat anorexie, iar o jumătate, greață. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diarea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.

Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn.

Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotența tranzitorie, retinopatia ischemică.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) -NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi

I. Definiția afecțiunii

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

II. Stadializarea afecțiunii

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienților cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm³.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratament inițial. La pacienți de 18 ani sau mai mult, Roferon-A se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puțin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10-12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi și, dacă este tolerată, trebuie crescută la:

zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreținere. Roferon-A se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreținere tolerată de pacient, fără a se depăși 36 milioane U.I.

Pacienții cu sarcom Kaposi și SIDA tratați cu 3 milioane U.I. Roferon-A zilnic au răspuns mai slab decât cei tratați cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluția leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidențiază obișnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienți au fost tratați timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puțin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Roferon-A a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Un bun control al infecției virale (încărcătură virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluția cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgiile și transpirație. Scăderea numărului de celule albe.

- Co-morbidități

Pacienții co-infecțai, cu ciroza avansată, cărora li se administrează HAART(terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Roferon A, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiografe înainte și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace(în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Roferon A.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) -NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi, Infecționist

I. Definiția afecțiunii

Leucemia mieloidă cronică

II. Stadializarea afecțiunii

Roferon a este indicat în tratamentul leucemiei mieloidă cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocăție bcr/abl pozitivă.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Schema de tratament. La pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Roferon-A se injectează subcutanat 8-12 săptămâni, după următoarea schemă:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi

zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

Durata tratamentului. Pacienții trebuie tratați cel puțin 8săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu s-au modificat. La pacienții cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni.

Toți pacienții cu răspuns hematologic complet trebuie tratați în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.

Durata optimă de tratament a leucemiei mieloidă cronice cu Roferon-A nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută(urticarie, angioderm, constricție brionșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbiditati

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) -NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi

I. Definiția afecțiunii

Limfom cutanat cu celule T

II. Stadializarea afecțiunii

Limfomului cutanat cu celule T

Tratament inițial. În cazul pacienților de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi

Tratament de întreținere. Roferon-A se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I.

Durata tratamentului. Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

Durata minimă a terapiei, în cazul pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).

Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere. Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Roferon-A în cazul limfomului cutanat cu celule T.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici, etc)

Limfom cutanat cu celule T

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratament inițial. În cazul pacienților de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi

Tratament de întreținere. Roferon-A se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I.

Durata tratamentului. Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

Durata minimă a terapiei, în cazul pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).

Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere. Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Roferon-A în cazul limfomului cutanat cu celule T.

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu

Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție brionșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidități

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) -NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi

I. Definiția afecțiunii

Limfom non-Hodgkinian folicular

II. Stadializarea afecțiunii

Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Limfomul non-Hodgkin folicular.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Roferon-A se administrează concomitent cu tratamentul convențional (de exemplu asociația ciclofosfamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./m² injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție brionșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidități

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului

leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) -NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi

I. Definiția afecțiunii

Carcinom renal avansat

Tratamentul cu interferon A în asocieră cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17-26% determinând o întârziere a progresiei bolii și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

II. Stadializarea afecțiunii

Carcinom renal avansat

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici, etc)

Carcinom renal avansat

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Schema recomandată de creștere gradată a dozei este:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi

zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranța este bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiei.

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție brionșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidități

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) -NA

VIII. Prescriptori - medici specialiști oncologie medicală

I. Definiția afecțiunii

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Roferon A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungește perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II. Stadializarea afecțiunii

Melanom malign rezecat chirurgical

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Melanom malign rezecat chirurgical

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenția chirurgicală. În cazul în care apare intoleranța la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: deprese, ideație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronsică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidități

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) -NA

VIII. Prescriptori - medici specialiști oncologie medicală

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZA HEPATICĂ CU VIRUS VHB (LB01B)

DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE ȘI URMĂRIREA ÎN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

● biochimic:

- ALT peste valoarea normală

● virusologic:

- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări

- Indiferent de prezența sau absența AgHBe
- IgG antiHVD negativ;
- ADN-VHB \geq 2000 UI/ml

● Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB > 2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.

- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: - până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Observații

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul la creatinină (tabel 1)

- Tenofovir

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Observații

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

- Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Observații:

- În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

- Lamivudina

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Observații:
- Se va administra doar pacienților naivi, peste 65 de ani, la care există risc de evoluție către ciroză

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinina

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir *)		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență la		

		lamivudina sau ciroză		
>50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30-49	0,25 mg/zi sau 0,5mg la 48h	0,5 mg/zi	10 mg la 48h	245mg la 48h
10-29	0,15 mg/zi sau 0,5mg la 72h	0,3 mg/zi sau 0,5 mg la 48h	10 mg la 72h	245 mg la 72- 96h
<10 mg	0,05mg/zi sau 0,5 mg la 5-7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72h	Nu se recomanda	Nu se recomanda
pacienți hemodializați (**)	0,05mg/zi sau 0,5 mg la 5-7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72h	10 mg la 7 zile	245 mg la 7 zile

*) la doza <0,5 mg de entecavir se recomandă soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spațierea dozelor

**) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după ședința de hemodializă

- Interferon pegylat alfa-2a *2)
- Doza recomandată: 180 mcg / săptăm
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*2) - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig.1)

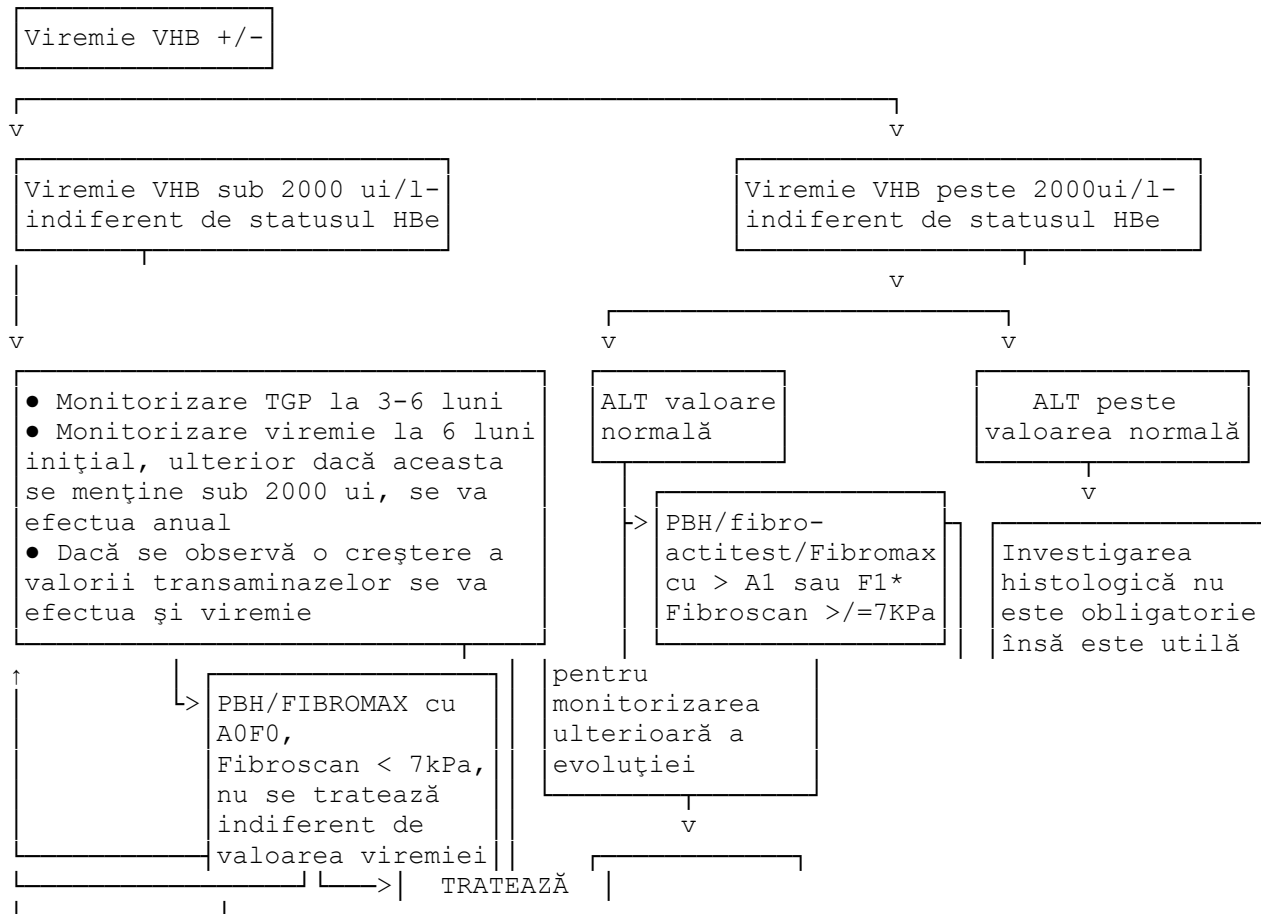
Fig.1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică inițială

AgHBs pozitiv

v

Repetă AgHBs după 6 luni pentru a demonstra că infecția este cronică

v



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină
 În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici
 Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii cu cel puțin 1log10 după 12 spt de terapie a viremiei Lipsa scăderii cu cel puțin 2 log 10 după 24 spt de terapie a viremiei

Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	<p>Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie</p> <p>- pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetica joasă (Lamivudina) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale</p> <p>- rezistență la lamivudina - ideal a se administra tenofovir. Dacă tenofovir este indisponibil, atunci se va asocia adefovir, păstrându-se lamivudina</p> <p>- pentru pacienții care primesc antivirale cu bariera genetică înaltă (Adefovir, Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendință la creștere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log 10 față de valoarea anterioară terapiei.</p> <p>- rezistența la adefovir - ideal a se înlocui cu tenofovir + adăugarea unui al doilea medicament la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudina, entecavir)</p> <p>- rezistența la entecavir - se va adăuga tenofovir</p> <p>- rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă asocierea unui al doilea antiviral la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudina, entecavir)</p>
Breakthrough virusologic	creșterea cu mai mult de 1 log 10 a viremiei HBV față de nadir(

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
 - ALT
 - ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Evaluarea ulterioară a pacienților se va face din punct de vedere virusologic astfel:
 - La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabilă
 - Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă

Această evaluare va cuprinde

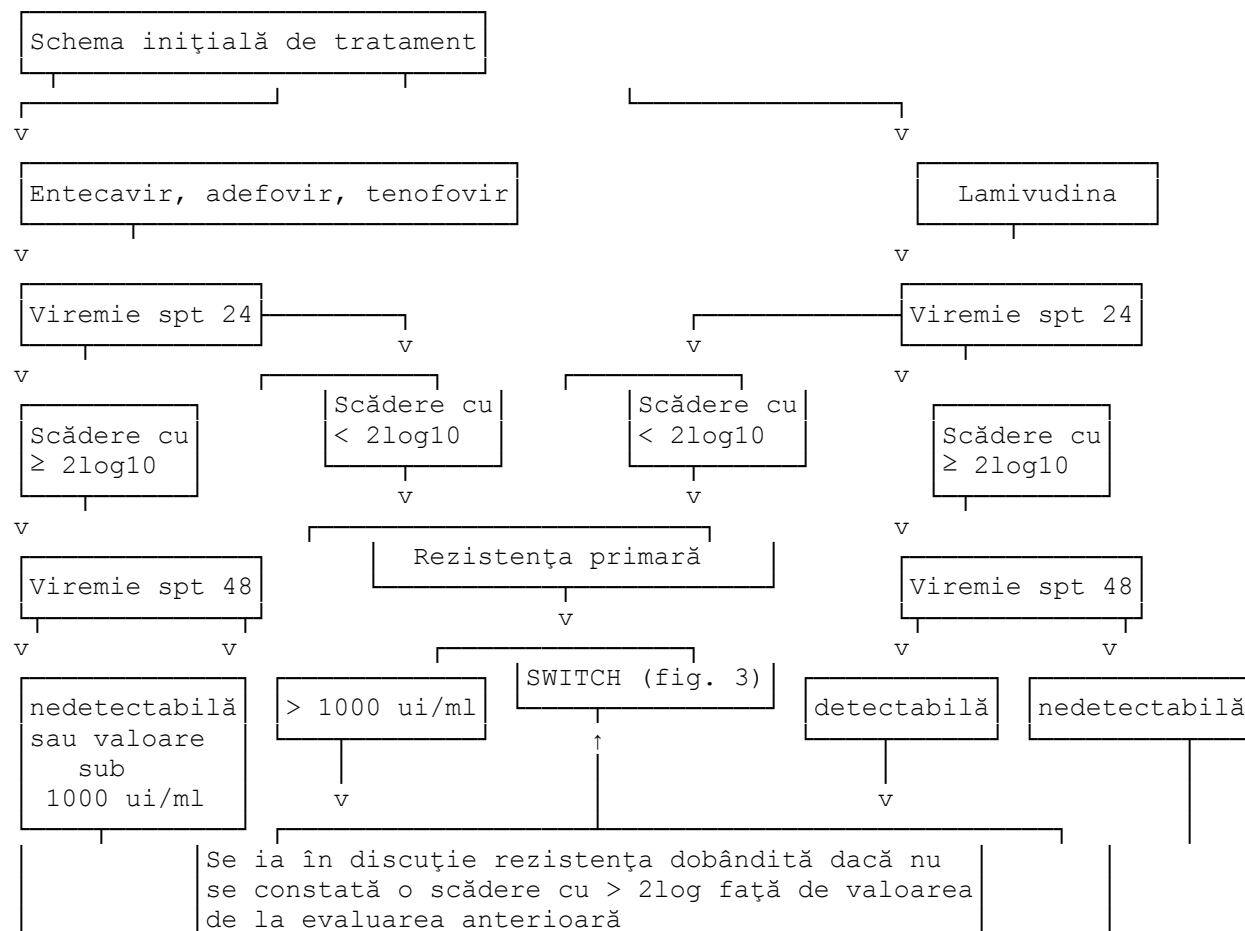
- ALT;
- AgHBs/ACHBs; AgHBe/ACHBe pentru în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.

• În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la seroconversia HBs
• Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Dispariția AgHBs în absența apariției AC anti HBs va impune continuarea tratamentului până la apariția AC anti HBs
- Apariția Ac anti HBs impune continuarea pentru încă 6 luni a terapiei antivirale și apoi, oprirea terapiei

Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig.2)

Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



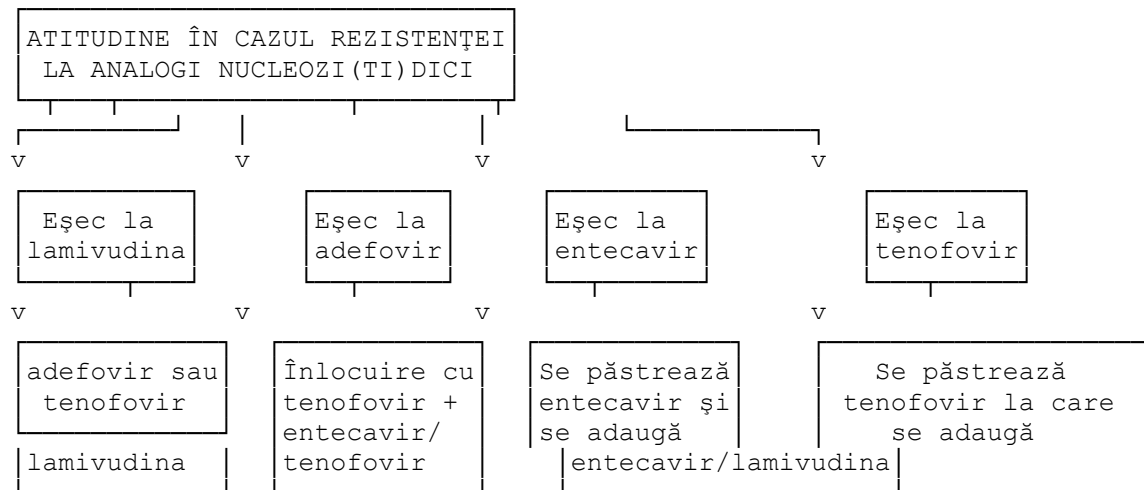
Se poate continua terapia încă 6 luni urmând ca schema să fie reevaluată după acest interval

Continuare terapie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la:

- 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei
- 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă

În cazul semnalării rezistenței la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig.3)

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenței la analogii nucleozidici/nucleotidici



1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	<ul style="list-style-type: none"> • scăderea viremiei cu [cel] mai puțin 2 log 10 față de

	valoarea inițială după 24 spt de tratament
Răspuns virusologic	<ul style="list-style-type: none"> • scăderea viremiei cu cel puțin 2log 10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	<ul style="list-style-type: none"> • seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi • seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig 4)
- pentru pacienții cu hepatita cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

Evaluare în timpul terapiei:

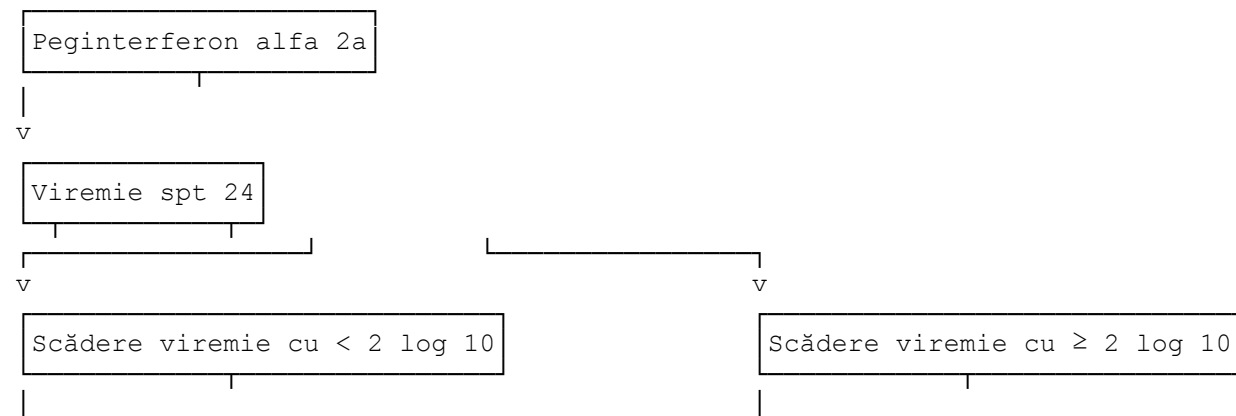
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2log10 se recomandă înlocuirea cu analogi nucleozidici/nucleotidici
- Dacă se constată scăderea viremiei cu 2log10 față de baseline în spt 24, se poate continua terapia cu peginterferon alfa 2a

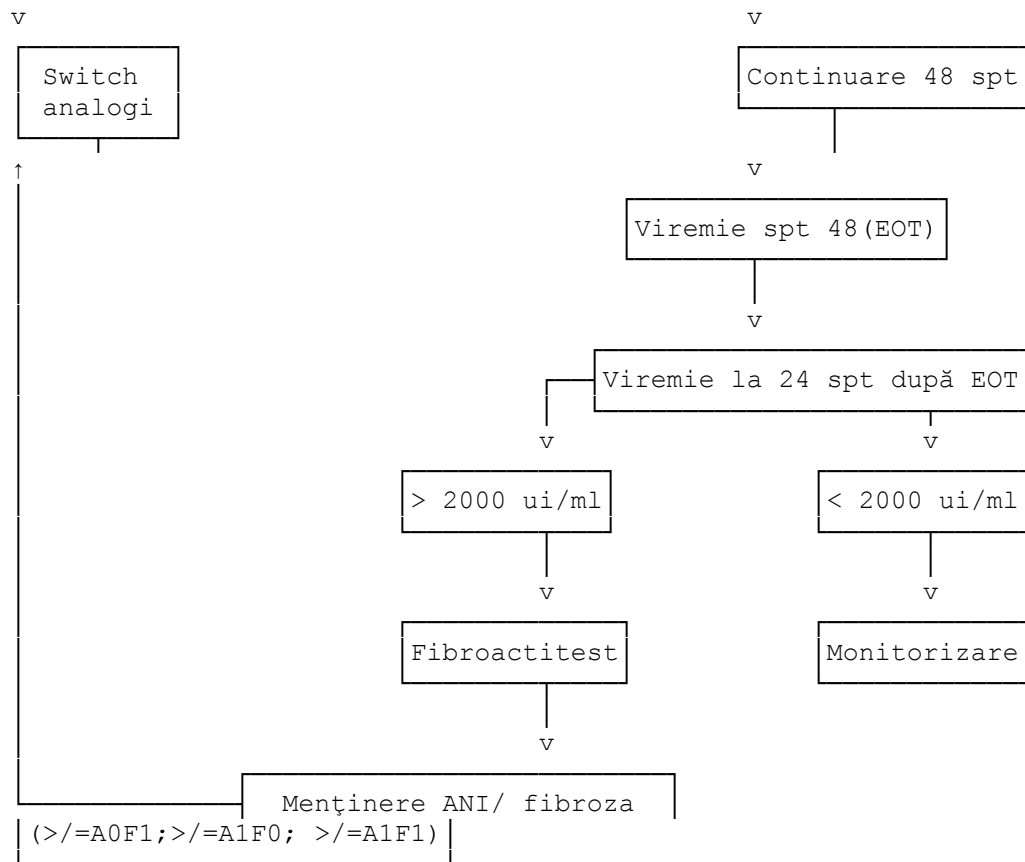
Evaluare după terminarea terapiei antivirale:

- Dacă la terminarea terapiei viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomanda înlocuirea cu analogi nucleotidici/nucleozidici.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o noua schema terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată creșterea necroinflamației sau a gradului de fibroză față de baseline, pacientul va primi o schema terapeutică conținând analogi nucleotidici/nucleozidici.

Monitorizarea terapiei antivirale cu peginterferon alfa 2a - algoritm terapeutic (fig.4)

Figura 4 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon pegylat alfa 2a





2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categorii de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

a. Terapie cu lamivudina oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra [eșecul] rezistența la lamivudină)

Opțiuni terapeutice

- Entecavir

- Doza recomandată: 1 mg/zi *1)

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinina (vezi tabel 1)

*1) - în cazul pacienților cu eșec la lamivudina, rata de răspuns virusologic (viremie <300copii/ml) la doar 30-40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir sau adefovir. Se poate utiliza entecavir 1mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudina (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

- Adefovir *2)

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

*2) - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudina pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir

Nu este influențat de un eșec anterior la lamivudina

sau

- Tenofovir *3)

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

- Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

*3) Nu este influențat de un eventual eșec anterior la lamivudina

Sau

- Interferon pegylat alfa-2a *4)

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*4) - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

- Adefovir *2)

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

*2) - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudină pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir

sau

- Tenofovir

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

- Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

Sau

- Interferon pegylat alfa-2a *4)

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*4) - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig.3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare

- IgG anti-VHD negativ;

- ciroză demonstrată histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opțiuni terapeutice

- Entecavir

- Doza recomandată- 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Doza adaptată la clearance-ul la creatinina (tabel 1)

Sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (Tabel 1)

Ideal a se asocia cu lamivudină

Sau

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Doar în cazul pacienților naivi cu vârsta peste 70 de ani

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

• Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.

- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ.
- Ciroză clasa Child Pough B sau C

Opțiuni terapeutice

• Dacă pacientul este eligibil pentru transplant hepatic va primi entecavir 1mg/zi pre-transplant. Eligibilitatea pentru transplantul hepatic va fi stabilită de specialiștii în transplant hepatic.

- Dacă pacientul nu este eligibil pentru transplantul hepatic va primi lamivudina 100 mg/zi.

Evaluarea răspunsului la tratament:

• Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.

- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFEȚIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- de preferat cu interferon pegylat activ împotriva ambelor virusuri;
- în cazul cirozei hepatice în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
- în cazul în care VHC nu se replica, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv.
- ambele virusuri active: interferon pegylat + ribavirină.

6. COINFEȚIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

• tratarea hepatitei B la coinfectatului HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB- fără criterii de inițiere a terapiei HAART

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV

Opțiuni terapeutice

- Interferon pegylat alfa-2a

- Doza recomandată: 180 mg/săptămână,

- Durata terapiei: 12 luni

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB >1log10 copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirului la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV - tip HAART.

1. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie două situații distincte în coinfecția VHB+VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
- b. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

7.1.a. terapie în situația în care viremia VHB >2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă

Pacienții co-infecțați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțați VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. terapie în situația în care viremia VHB și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN- VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN- VHD pozitiv.

● Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie >2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.

● vârsta

- peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala asociată infecție B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opțiuni terapeutice

- Interferon pegylat alfa-2a:
 - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- Interferon pegylat alfa-2b
 - Doza recomandată: 1,5 mcg/ kgc/săptămână
 - Durata terapiei: 48- 72-96 săptămâni

Se monitorizează lunar hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - la 6 luni este necesară scăderea cu 2log a viremiei HDV

La 1 an scădere cu 1 log față de viremia de la 6 luni, ideal ca viremia să fie nedetectabilă. Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă se poate continua terapia

până la 96 spt cu monitorizarea viremiei HDV din 6 în 6 luni. Criterii de oprire a terapiei: În cazul în care nu se constată o scădere a viremiei VHD cu cel puțin 1 log între două determinări la 6 luni interval, se consideră lipsa de răspuns și impune oprirea terapiei cu peginterferon.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcție de nivelul de replicare al VHB și VHD (ca și la pacientul naiv).

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/immunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare etc) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;

- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare.

- Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10ui/ml), se va iniția în o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opțiuni terapeutice

- Entecavir:

- Doza recomandată 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- Tenofovir *

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITA CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani

- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir

- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru terapia cu Tenofovir

- biochimic:

- ALT $\geq 2 \times N$

- virusologic:

- AgHBs pozitiv - la doua determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări

- Indiferent de prezența sau absența AgHBe

- IgG antiHVD negativ;

- ADN-VHB ≥ 2000 UI/ ml

- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se acceptă Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.

- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boala hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boala hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ

- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boala hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul Ag Hbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- Interferon standard alfa-2b

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6milioane ui/mp/administrare (100 000ui/kg/ administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

- * Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluție, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

- Tenofovir
- Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani, și greutate ≥ 35 kg
- Doza recomandată: 245 mg/zi

Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Entecavir
- Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg
- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.

- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Observații:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică

- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult (fig.1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienții cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin $2\log_{10}$, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schema terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.

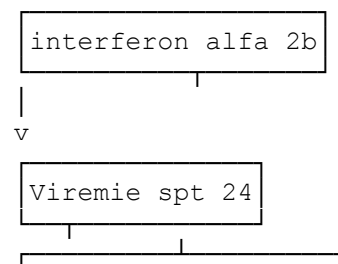
• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin $2\log_{10}$, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistența primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig.6, fig 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon



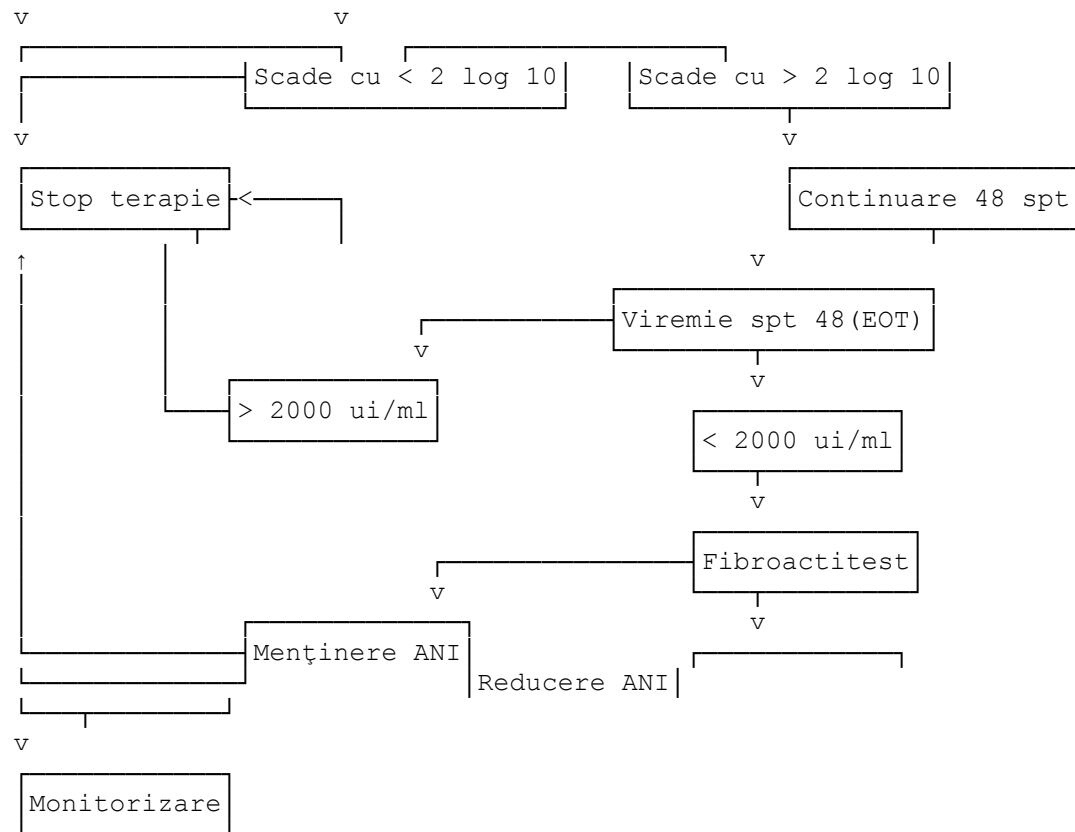
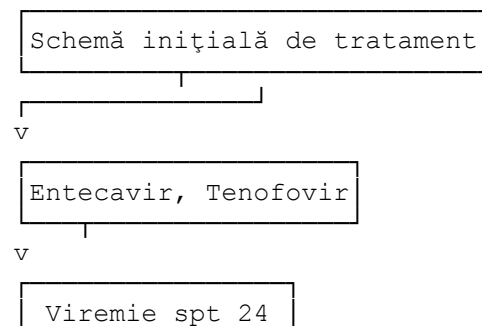
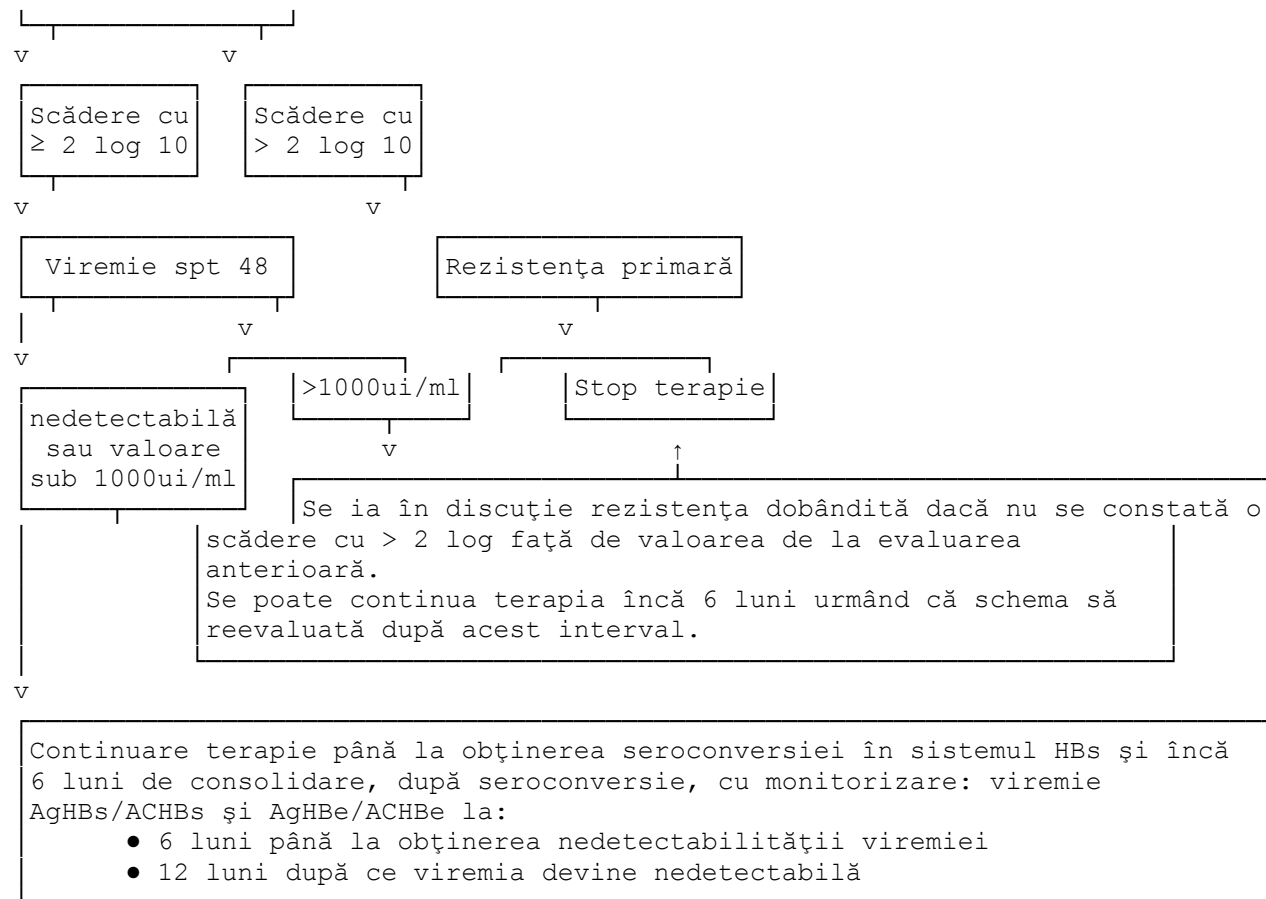


Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici





9.2. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi.

9.3. CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.4. CIROZĂ HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.5. HEPATITĂ CRONICĂ prin COINFECȚIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;

- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB

- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECȚIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- Interferon standard alfa-2b

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/mp/administrare (100 000ui/kg/ administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți.

9.7. COINFECȚIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:

- ALT $\geq 2 \times N$.

- virusologic:

- AgHBs pozitiv ;

- AgHBe pozitiv/negativ;

- IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN-VHB pozitiv sau negativ;

- ARN-VHD pozitiv.

- vârsta - peste 3 ani

● Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7KPa.

Schema de tratament

- Interferon standard alfa-2b

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/mp/administrare (100 000ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor)-

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroză hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Purtători inactivi de AgHBs

Categoria de pacienți cu AgHBs pozitiv și:

- ALT, AST normale

- ADN VHB sub 2000 UI/ml

- Anti HBe pozitiv

- F0 A0, F1 A0

Pentru această categorie de pacienți se determină Ag HBs cantitativ, în funcție de care se stabilește conduita terapeutică:

10.1 Ag HBs cantitativ sub 1000 UI/ml - pacientul se monitorizează la 6 luni clinic, ALT, AST. În cazul în care ALT, AST au valori peste valoarea normală se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv.

10.2 Ag HBs cantitativ peste 1000 UI/ml - pacientul se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv."

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116, cod (LB01B): PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 14 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 14 al art. I din același act normativ.

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VIRUS VHC (LB02B)

Diagnosticul, criteriile de eligibilitate, alegerea schemei terapeutice și urmărirea în cursul terapiei antivirale a pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică compensată cu VHC
HEPATITA ACUTĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament

- Biochimice:
 - ALT >N
- Virusologice:
 - AcHCVc-IgM pozitivi
 - ARN-VHC pozitiv

Schema de tratament

- Interferon pegylat alfa-2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:
 - 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
 - 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg,pe o durată de 24 de săptămâni;
- Interferon pegylat alfa-2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:
 - 1.000 mg/zi la greutate corporală <75 kg;
 - 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg,pe o durată de 24 de săptămâni cu monitorizarea ARN-VHC la 4, 12, 24 și 48 de săptămâni

HEPATITA CRONICĂ CU VHC

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC -- PACIENȚI NAIVI

1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament

- Biochimic:
 - ALT normale sau crescute;
- Virusologic:
 - ARN-VHC detectabil;
- Histologic:
 - Puncție biopsie hepatică, Fibromax cu: A \geq 1, F \geq 1 și/sau S \geq 1 sau Fibroscan F > 1
- Vârsta:
 - \leq 65 de ani;
 - > 65 de ani - se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități*)

*) Se exclud de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice;
- Boli psihice (demență etc.);
- Diabet zaharat decompensat;
- Boli autoimune;
- Boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată;
- Afecțiuni respiratorii severe, necontrolate;
- Hb < 11 g/dl;
- Număr de leucocite < 5.000/mmc;

- Număr de PMN < 1.500/mm³.

Schema de tratament

- Interferon pegylat alfa2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:

- 1.000 mg/zi la greutate corporală <75 kg;

- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg;

sau

- Interferon pegylat alfa2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:

- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;

- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg.

Evaluarea răspunsului la tratament

Definiții ale răspunsului la tratament:

- RVR (Rapid Virologic Response/Răspuns viral rapid) = negativarea ARN-VHC după 4 săptămâni de terapie;

- EVR (Early Virologic Response/Răspuns viral precoce) = negativarea sau scăderea $\geq 2 \log_{10}$ a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie;

- non Response (Lipsa de răspuns) = scăderea ARN-VHC cu $< 2 \log_{10}$ la 12 săptămâni de tratament;

- Slow Response (Răspuns lent) = negativarea ARN-VHC la 24 de săptămâni de tratament;

- EOT (End of Treatment Response/Răspuns viral la sfârșitul tratamentului) = ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului;

- SVR (Sustained Virologic Response/Răspuns viral susținut) = ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni după terminarea terapiei;

- Breakthrough = ARN-VHC detectabil în cursul tratamentului, după obținerea EVR;

- Relapse (Recădere) = pozitivarea ARN-VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului.

Răspunsul inițial la terapie se apreciază:

- biochimic: ALT normal;

- virusologic: scăderea ARN-VHC cu $\geq 2 \log$ sau sub limita de la 4, 12 sau 24 de săptămâni.

ARN-VHC se determină:

- la începutul terapiei;

- la 4 săptămâni de terapie;

- la 12 săptămâni de terapie dacă ARN-VHC a fost detectabil la 4 săptămâni;

- la 24 de săptămâni de terapie dacă nu s-a obținut negativarea, dar s-a obținut scăderea $\geq 2 \log_{10}$ a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie;

- la terminarea terapiei (48 de săptămâni de terapie din momentul negativării ARN-VHC);

- la 24 de săptămâni de la terminarea terapiei.

Durata tratamentului:

- 24 de săptămâni pentru genotipul 2 - 3 (+ ribavirină 800 mg/zi);

- 24, 48 sau 72 de săptămâni pentru genotipul 1-4, după cum urmează:

- dacă ARN-VHC inițial este < 600.000 UI/ml și se obține RVR (ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni), se efectuează 24 de săptămâni de tratament;

- dacă la 12 săptămâni de la începerea terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.

- dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este detectabil dar a scăzut cu $\geq 2 \log$ față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 de săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC; - dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 de săptămâni, terapia se oprește;

- dacă ARN-VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 72 de săptămâni.

1.2. COINFEȚIA VHC-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHC

Schema de tratament

- Dacă CD4 > 200/mm³: terapie combinată interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni

- Dacă CD4 < 200/mm³: terapie HAART pentru creșterea CD4 la mai mult de 200 cell/mm³, ulterior inițierea terapiei antivirale VHC (interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni

- De evitat zidovudina datorită riscului de anemie și neutropenie

- De evitat didanozina la pacienții cu ciroză din cauza riscului de decompensare hepatică

- De evitat stavudina în special în asociere cu didanozina din cauza riscului crescut de acidoză lactică
- Nu este recomandabilă utilizarea inhibitorilor de protează în terapia combinată din cauza reducerii probabilității obținerii RVS
- Monitorizarea tratamentului ca la VHC

1.3. CIROZA COMPENSATĂ CU VHC

- Se tratează conform schemei terapeutice din hepatita cronică cu VHC.

1.4. MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE FĂRĂ BOALĂ HEPATICĂ

- Sunt de competența specialităților respective.

1.5. BOLNAVII CU TALASEMIE

- Pot primi tratament.

1.6. BOLNAVII CU HEMOFILIE

- Pot primi tratament sub strictă supraveghere medicală săptămânală și cu evaluarea constantă a riscului hemoragiar.

1.7. BOLNAVII DIALIZAȚI

- Pot primi tratament.

1.8. HEPATITA RECURENTĂ C POSTTRANSPLANT HEPATIC

Schema terapeutică, durata tratamentului, urmărirea pacientului, adaptarea dozelor în funcție de comportamentul hematologic al funcției renale, viremiei și răspunsului histologic se stabilesc în centrele specializate acreditate. În cazuri particulare și cu documentația corespunzătoare, durata tratamentului poate depăși 72 de săptămâni.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENȚI PRETRATAȚI

- Pacienții nonresponderi sau cu recădere după monoterapia cu interferon convențional se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi.
- Pacienții nonresponderi sau cu recădere după terapia combinată cu interferon convențional și ribavirină se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi.
- Pacienții cu recădere demonstrată conform definiției, după terapia combinată cu interferon pegylat și ribavirină, pot fi tratați cu interferon pegylat și ribavirină conform indicațiilor produselor.

Nu se vor retrata:

- nonresponderii;
- pacienții cu breakthrough patern.

Medicația adjuvantă terapiei antivirale în hepatitele cronice

TRATAMENTUL NEUTROPENIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE

Utilizarea de Filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime

Schema de tratament - doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mmc.
- Gr: 750 - 1.000 mmc:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- doză întreagă de interferon.
- Gr: 500 - 750 mmc
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- reducerea dozei de interferon conform indicațiilor fiecărui produs.
- Gr: < 500 mmc
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- întreruperea interferonului conform indicațiilor fiecărui produs.

Monitorizare

- Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

DCI: ACIDUM ZOLENDRONICUM

Osteoporoza este o boală scheletică sistemică ce se caracterizează prin masa osoasă scăzută și deteriorare microarhitecturală, având drept consecințe creșterea fragilității osoase și a riscului de fracturi. Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densității minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenței osoase, dar semnificația clinică este dată de apariția fracturilor. Localizările obișnuite ale fracturilor osteoporotice sunt la nivelul coloanei vertebrale, soldului, antebrațului distal, humerusului proximal.

Fracturile osteoporotice reprezintă o cauză majoră de morbiditate. S-a estimat ca în anul 2000 s-au înregistrat în Europa, la populația peste 50 de ani, un număr de 620.000 de fracturi

de sold, 574.000 de antebraț, 250.000 la nivelul humerusului distal și 620.000 de fracturi clinice vertebrale, cu un cost direct de 36 de miliarde de Euro.

Fracturile osteoporotice se asociază cu creșterea mortalității, dizabilitate și scăderea calității vieții.

Diagnostic: Criteriile OMS pentru osteoporoza prin determinarea DMO prin absorbtometrie duală cu raze X (DEXA):

- osteoporoza: scor T < -2,5 DS

- osteoporoza severă: scor T < -2,5 DS plus cel puțin o fractura osteoporotică

Managementul osteoporozei include:

- masuri generale privind mobilitatea și căderile

- nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina D

- tratament farmacologic

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERMs (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronțiu, agenți derivați din parathormon (teriparatide, PTH 1-84).

Bifosfonații sunt analogi stabili ai pirofosfatului, cu afinitate puternică pentru apatită. Sunt inhibitori puternici ai resorbției osoase prin scăderea recrutării și activității osteoclastelor și creșterea apoptozei. Potența bifosfonaților diferă în funcție de lungimea și structura lanțului lateral. Biodisponibilitatea orală a bifosfonaților este redusă, între 1-3% din doza ingerată.

Profilul de siguranță al bifosfonaților este favorabil; cei cu administrare orală asociază tulburări gastrointestinale moderate, rar esofagita, iar bifosfonații cu administrare iv pot induce o reacție tranzitorie de fază acută, cu febra, dureri osoase și musculare. Osteonecroza de mandibulă a fost descrisă extrem de rar, de obicei la pacienți cu cancer aflați sub tratament cu bifosfonat.

Tratamentul cu zoledronat:

Un studiu multinațional, randomizat, dublu orb, controlat placebo, care a inclus 7760 de paciente cu osteoporoza de postmenopauză, a evaluat eficacitatea terapeutică a zoledronatului administrat anual, în doza de 5 mg iv. La 3 ani zoledronatul a scăzut incidența fracturilor vertebrale cu 70% și a fracturilor de sold cu 41% față de placebo. De asemenea zoledronatul a demonstrat scăderea riscului de fracturi și a mortalității atunci când a fost administrat la scurt timp după o prima fractura de sold.

La pacienți de sex masculin și feminin cu boala Paget zoledronatul și-a demonstrat eficacitatea atât pe severitatea durerii cât și prin răspunsul pozitiv pe fosfataza alcalină (96% la 6 luni).

Indicații terapie cu zoledronat:

- osteoporoza postmenopauză (scor T ≤ -2,5DS DEXA)

- boala Paget

Doza recomandată: Anual - 5 mg iv în 100 ml soluție perfuzabilă, 15 minute

Inițierea terapiei se va face de către medicul specialist endocrinolog, reumatolog, ortoped sau de recuperare medicală; monitorizarea intermediară a tolerabilității, a efectelor adverse de către medicul de familie.

Evaluarea inițială trebuie să includă:

- determinarea DMO (DEXA)

- excluderea cauzelor secundare de osteoporoza

- evaluarea factorilor de risc pentru osteoporoza și fracturi (vârsta, indice de masă corporală, istoric de fracturi, istoric familial de fracturi, corticoterapie, fumat, alcool, artrita reumatoidă)

- evaluarea funcției renale

Monitorizarea tratamentului:

- evaluare DEXA anuală

- markeri de turnover osos la 3 sau 6 luni

- evaluarea funcției renale

Bibliografie

- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO).

European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008 Apr; 19(4): 399-428

- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18): 1809-22.

- Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenak K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med. 2005 Sep 1;353(9): 898-908.

DCI: ACIDUM PAMIDRONICUM

Abrogat.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 119, cod (M002Q) a fost abrogat de subpct. 52) al pct. 2 al art. I din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014.

DCI: TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)

Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică cu impact atât medical și social la nivel individual, cât și economic, la nivel național.

Osteoporoza este o afecțiune endocrină sistemică scheletică, cu caracter endemic caracterizată prin modificări osoase cantitative și calitative: scăderea masei osoase, deteriorarea microarhitectonicii osoase, consecutiv cu creșterea gradului de fragilitate osoasă și risc crescut de fractură.

Osteoporoza este o afecțiune silențioasă până la apariția complicațiilor, și anume a fracturilor de fragilitate ce apar în urma acțiunii unor forțe mecanice care în mod obișnuit nu ar produce fracturi. Cele mai frecvente sunt fracturile de antebraț, corpi vertebrale și de șold. Complicațiile cele mai grave aparțin fracturilor de șold, datorită morbidității și mortalității crescute, precum și a costurilor ridicate pentru serviciile de sănătate.

Osteoporoza poate fi prevenită și tratată înainte de apariția primei fracturi.

O fractură vertebrală crește de 5 ori riscul de producere a altor fracturi vertebrale și de 2-3 ori riscul fracturii de șold sau altor fracturi nonvertebrale.

Chiar în condițiile producerii primei fracturi, există terapii eficiente care reduc riscul crescut al următoarelor fracturi.

I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la:

1. Pacienții cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:
 - scor T ≤ -2,5 și una sau mai multe fracturi de fragilitate
2. Pacienții (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul anti-resorbțiv este contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse;
3. Pacienți (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) în condițiile lipsei de răspuns la tratament anti-resorbțiv:
 - apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului
 - sau
 - pierderea de masă osoasă măsurată prin DXA* > 8% repetată la ≥ 1 an.(* examenul DXA trebuie efectuat la același aparat)
4. Pacienții (femei, bărbați) cu osteoporoză asociată tratamentului sistemic cu glucocorticoizi: Prednison ≥ 5 mg (sau alți glucocorticoizi în doze echivalente) pentru o perioadă ≥ 3 luni, și care au:
 - Scorul T ≤ -2,5
 - sau
 - Scor T între -1 și -2,5 plus una din următoarele:
 - o fractură de fragilitate
 - sau
 - minim 3 alți factori de risc clinic (FRAX) din tabel.
5. Pacienți (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) care au primit terapie anti-resorbțivă minim 5 ani și care au:
 - Scor T ≤ -3
 - sau
 - Scor T între -2,5 și -2,9 și asociază alți 3 factori de risc din tabel.

Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 65 ani la femei > 70 ani la bărbați
IMC	sub 18,5
Fractură de fragilitate (fracturi clinice și/sau fracturi asimptomatice)	Fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani
Istoric familial de fractură de șold	Fractură de șold la unul dintre părinți
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent
Artrită reumatoidă	Diagnostic confirmat
Osteoporoză secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoză: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneză imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce (<45 ani), malnutriție cronică, malabsorbție, boală hepatică cronică.
Consumul de alcool Peste 3 unități/zi	Dacă pacientul consumă > 3 unități de alcool zilnic. O unitate de alcool are variații minime în diferite țări, de la 8-10 g alcool [echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml)].
Corticoterapie orală cu ≥ 5 mg/zi Prednison pentru ≥ 3 luni	

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durată de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.
2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
 - apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
 - scăderea scorului T față de valoarea inițială (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.
3. Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei)
4. Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
 - copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
 - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
 - sarcina și alăptarea;
 - hipercalcemie preexistentă;
 - hiperparatiroidismul;
 - insuficiență renală severă;
 - boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
 - creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
 - radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
 - pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzătoare DCI Teriparatidum

Inițierea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din centrele: a) Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon" București; b) Spitalul Clinic de Urgență Elias București; c) Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj; d) Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sfântul Spiridon" Iași; e) Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara; f) Spitalul Clinic Județean Mureș; g) Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu; h) Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov; i) Spitalul Județean de Urgență Pitești; j) Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; k) Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad; l) Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța; m) Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea; n) Spitalul Județean de Urgență Piatra Neamț; o) Spitalul Județean de Urgență Râmnicu Vâlcea; p) Spitalul Județean de Urgență "Sfântul Ioan cel Nou" Suceava; q) Spitalul Județean de Urgență Sfântu Gheorghe; r) Spitalul Județean de Urgență Târgoviște; s) Spitalul Județean de Urgență Târgu Jiu; t) Spitalul Județean de Urgență Zalău; u) Spitalul Județean de Urgență Brăila; v) Spitalul Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" Galați; w) Spitalul Județean de Urgență Baia Mare; x) Spitalul Județean de Urgență "Mavromati" Botoșani; y) Spitalul Județean de Urgență Bistrița-Năsăud; z) Spitalul Județean de Urgență Bacău; aa) Spitalul Municipal Câmpulung Muscel; ab) Spitalul de Cardiologie Covasna; ac) Spitalul Județean de Urgență Deva; ad) Spitalul Județean de Urgență Ploiești; ae) Spitalul Județean de Urgență Miercurea Ciuc; af) Spitalul Județean de Urgență Tulcea cu experiență în administrarea, monitorizarea și raportarea rezultatelor la tratamentul cu teriparatidum; continuarea tratamentului se poate face și de către medicii cu specialitatea endocrinologie din teritoriu, în baza scrisorii medicale.

IV. Alte recomandări:

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței, etc.
- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

a) Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog din centrele universitare;
2. DXA coloana și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);
3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;
6. Examen de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metodă laborator):
 - fosfataza alcalină;
 - calcemie;
 - PTH;

- 25OH vitamina D (trebuie să fie ≥ 30 ng/ml);
- cortizol plasmatic;
- TSH, fT4;
- osteocalcină și cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet efectuat în centrele în care s-a inițiat tratamentul, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;
2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);
3. DXA coloana și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);
4. Evaluare biochimică:
 - fosfatază alcalină;
 - calcemie;
 - PTH;
 - 25OH vitamina D (trebuie să fie ≥ 30 ng/ml);
 - osteocalcină, cross-laps.

NOTA 1:

- Medicul care continuă prescrierea va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea complianței, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianței la tratament
- Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:
 - identifică criterii de excludere;
 - au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
 - în caz de necomplianță a tratamentului

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 120 cod (M003M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 18 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 18) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: MEMANTINUM

I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE ≤ 10 .

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă / nu poate fi tolerat/ sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singur sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca și în cazul bolii Alzheimer

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor ≤ 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

- scor ≤ 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

Criterii de excludere

lipsa efectului terapeutic la preparat
intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
noncompliantă terapeutică
comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acțiune, Memantinum se poate prescrie și în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

V. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de complianță a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere a terapiei și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 121, cod (N001F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 19 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 19) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: MILNACIPRAMUM

Capsule

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50-100 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Milnacipramum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Milnacipramum, fie timostabilizator și Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetine, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibilele efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: OLANZAPINUM

A. Forme farmaceutice orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Psihiatrie - Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Alte indicații:

Episod depresiv cu simptome psihotice sau tendințe suicidare

III. Doze:

5-20 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, metabolism lipidic

VI. Evaluare:

1-2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Schizofrenie, pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu vârsta peste 18 ani stabiliți cu olanzapină orală

II. Doze:

210-300 mg/la 2 săptămâni sau 405 mg/la 4 săptămâni

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie.

V. Evaluare:

2-3 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 123, cod (N003F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 20 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 20) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: RISPERIDONUM

A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată:

I. Indicații:

a. Psihiatrie adulți: Schizofrenie, psihoze, episod maniacal

b. Psihiatrie pediatrică:

• Tulburări de comportament: Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani. Pentru subiecții cu greutatea corporală ≥ 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg o dată pe zi. Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPERIDONUM trebuie evaluată și justificată regulat. RISPERIDONUM nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu există experiență privind utilizarea la copii cu vârsta sub 5 ani cu această tulburare.

• RISPERIDONUM este indicat în tratamentul simptomatic pe termen scurt (până la 6 săptămâni) al agresiunii persistente în tulburările de comportament la copii începând de la vârsta de 5 ani și adolescenți cu funcții intelectuale sub medie sau cu retard mental diagnosticat conform criteriilor DSM-IV, în care severitatea comportamentelor agresive sau disruptive necesită tratament farmacologic. Tratamentul farmacologic trebuie să fie o parte integrantă a unui program de tratament mai comprehensiv, incluzând intervenții psihosociale și

educaționale.

- Nu se recomandă utilizarea risperidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu schizofrenie sau manie bipolară, din cauza lipsei datelor privind eficacitatea.

Alte indicații:

A) Demențe Alzheimer - simptomatologie psihotic-agresivă, tratament de scurtă durată (până la 6 săptămâni)

II. Doze:

Pentru indicația de bază 1-6 mg/zi

Pentru alte indicații 0,5-1mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități, examen obiectiv, curbă ponderală

V. Evaluare:

1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită:

I. Indicații:

Schizofrenie - tratament de întreținere la pacienții cu vârsta peste 18 ani stabiliți cu antipsihotice administrate oral. La inițiere se va asocia antipsihotic oral timp de 3 săptămâni.

II. Doze:

25-50 mg/la două săptămâni

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități, curbă ponderală, prolactină la 3-6 luni

V. Evaluare:

1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 124, cod (N004F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 21 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 21) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: QUETIAPINUM

Formă farmaceutică:

A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Psihiatrie - Schizofrenie, tulburare bipolară (episod maniacal, episod depresiv prevenția recurenței) la pacienții cu vârsta peste 18 ani, tulburări psihotice în boala Parkinson (indicație de tip IIB, dacă se impune întreruperea tratamentului de linia 1 cu Clozapinum)

II. Doze:

200-800 mg/zi. Se recomandă creșterea treptată de la 50 mg.

Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10. Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson

III. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

IV. Evaluare:

1-2 luni.

V. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie, medic în specialitatea neurologie (pentru indicația din boala Parkinson)

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie și respectiv medic în specialitatea neurologie (pentru indicația din boala Parkinson) sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate.

B. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Schizofrenie, tulburare afectivă bipolară (episod maniacal, episod depresiv major, prevenția recurenței la pacienții care au răspuns la tratamentul cu quetiapină), tulburare depresivă majoră recurentă la pacienții cu vârsta peste 18 ani

Punctul I. Indicații, litera B. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 125, cod (N005F), DCI: QUETIAPINUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 16 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 15 al art. I din același act normativ.

II. Doze:

200-800 mg/zi-(dozele se pot crește rapid în 2-3 zile).

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10.

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

V. Evaluare:

1-2 luni.

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 125, cod (N005F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 22 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 22) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: AMISULPRIDUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Tulburări schizofrenice acute sau cronice, caracterizate prin simptome pozitive sau negative, inclusiv cazurile în care predomină simptomele negative, la pacienții peste 18 ani

Punctul I. Indicații din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (N006F), DCI: AMISULPRIDUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 16 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 16 al art. I din același act normativ.

II. Alte indicații:

Episod depresiv cu simptome psihotice

III. Doze:

100-800 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități

VI. Evaluare:

1-2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (N006F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 23 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 23) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: ARIPIPRAZOLUM

A. Forme farmaceutice orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Schizofrenie, tulburare bipolară - episod maniacal și prevenția recurenței

Psihiatrie pediatrică

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Episoadele maniacale moderate până la severe din tulburarea bipolară I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste (tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni)

II. Doze: 10-30 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratament de întreținere la pacienții adulți cu schizofrenie stabilizați cu aripiprazol oral

I. Doze:

400 mg/lună (după prima injecție, tratamentul cu aripiprazol oral se mai administrează 14 zile consecutive)

II. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10.

III. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

IV. Evaluare:

2-3 luni.

V. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 127, cod (N007F), DCI: ARIPIPRAZOLUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 17 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 17 al art. I din același act normativ.

DCI: CITALOPRAMUM

Tablete

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este

totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul durează minimum 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu citalopramum doze: 20-40 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Citalopramum, și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Citalopramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Citalopramum, fie timostabilizator și Citalopramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Duloxetine, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

DCI: ESCITALOPRAMUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Tulburare depresivă majoră, tulburare depresivă organică la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Alte indicații:

Tulburări anxioase, tulburări fobice, tulburare obsesiv-compulsivă la pacienții cu vârsta peste 18 ani

III. Doze: 5-20 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități

VI. Evaluare: 1- 2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 129, cod (N009F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 25 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 25) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: TRAZODONUM

Forme farmaceutice: orale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratamentul depresiei însoțită sau nu de anxietate.

Tratamentul simptomelor noncognitive din demențe.

II. Doze: 50-300 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, tensiune arterială

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 130, cod (N010F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 26 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 26) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: TIANEPTINUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații: Tulburare depresivă (episoade majore de depresie), Tulburări depresiv-anxioase forme ușoare, moderate și severe, la pacienții cu vârsta peste 18 ani

Punctul I. Indicații din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131, cod (N011F), DCI: TIANEPTINUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 18 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 18 al art. I din același act normativ.

II. Alte indicații:

Demențe cu simptome depresive (asociat cu medicamente procognitive)

III. Doze: 12,5-37,5 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

VI. Evaluare: 1-2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie (doar pentru indicația de tulburare depresiv anxioasă).

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Punctul VII. Prescriptori din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131, cod (N011F), DCI: TIANEPTINUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 18 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 18 al art. I din același act normativ.

VIII. Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie (doar pentru indicația de episoade depresiv minor cu tulburare anxioasă).

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131, cod (N011F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 27 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 27) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: LAMOTRIGINUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

1. Epilepsia copilului, adolescentului și adultului

Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste

Tratament adjuvant sau ca monoterapie în crizele convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice.

- Crizele convulsive asociate cu sindromul Lennox-Gastaut. Lamotriginum este administrat ca terapie adjuvantă dar poate fi folosit ca medicament antiepileptic (MAE) de primă

intenție în sindromul Lennox-Gastaut.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

- Tratatament adjuvant al crizelor convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice și convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

- Monoterapie în crizele convulsive sub formă de absențe tipice.

2. Tulburare bipolară - prevenirea recurențelor la pacienții cu predominantă episoadelor depresive cu vârsta peste 18 ani

Punctul I. Indicații, 2. Tulburare bipolară din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132, cod (N012F), DCI: LAMOTRIGINUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 19 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 19 al art. I din același act normativ.

II. Doze: 50-200 mg/zi

III. Criterii de includere:

Ghidul de practică medicală pentru specialitatea neurologie

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

1. Pentru epilepsie:

Inițiere: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică inițiază și monitorizează tratamentul în funcție de evoluția pacientului.

Continuare: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică

Punctul VI. Prescriptori, "1. Pentru epilepsie" din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132, cod (N012F), DCI: LAMOTRIGINUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 19 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 19 al art. I din același act normativ.

2. Pentru tulburarea bipolară:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132, cod (N011F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 28 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 28) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: VENLAFAXINUM

Forme farmaceutice: orale cu eliberare imediată și eliberare prelungită

I. Indicații:

Tulburare depresivă majoră la pacienții cu vârsta peste 18 ani

Alte indicații:

Tulburări anxioase la pacienții cu vârsta peste 18 ani

Doze: 75-300 mg/zi

II. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

III. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, examen cardiologic, tensiune arterială

IV. Evaluare: 1-2 luni

V. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 133 cod (N013F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 29 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 29) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: DULOXETINUM

Forme farmaceutice: orale

A. psihiatrie adulți

I. Indicații:

Tulburare depresivă majoră la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Alte indicații:

Tulburarea de anxietate generalizată la pacienții cu vârsta peste 18 ani

III. Doze: 30-120 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

VI. Evaluare: 1-2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

B. durerea neuropată

I. Indicații:

Tratamentul durerii neuropatice din neuropatia diabetică (indicație de linia 1 în Ghidul de Diagnostic și Tratament în Bolile Neurologice al EFNS)

II. Doze: 30-120 mg/zi

III. Criterii de includere:

Conform protocolului de tratament în durerea neuropată (cod protocol N025G)

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii în specialitatea neurologie și/sau diabet zaharat nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet; continuarea se poate face de către medicii de familie, în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 134 cod (N014F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 30 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 30) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: FLUPENTIXOLUM

Forme farmaceutice: parenterale

I. Indicații:

Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 20 mg la 10-14 zile

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 135 cod (N015F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 31 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 31) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: CLOZAPINUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

a. Psihiatrie adulți - pacienți cu schizofrenie rezistentă la tratament și pacienți cu schizofrenie, care prezintă reacții adverse neurologice severe, care nu răspund la alte antipsihotice, incluzând antipsihoticele atipice.

Tulburări psihotice în boala Parkinson în cazurile în care tratamentul standard a eșuat (indicație de tip IA)

b. Psihiatrie pediatrică: Clozapina nu se recomandă pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. Nu trebuie administrat la acest grup de vârstă până când nu sunt disponibile noi date.

Punctul I. "Indicații" din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 136, cod (N016F), DCI: CLOZAPINUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 20 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 20 al art. I din același act normativ.

II. Doze: 200-600 mg/zi cu titrare treptată de la 12,5 - 25 mg

Punctul II. "Doze" din protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 136, cod (N016F), DCI: CLOZAPINUM se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 20 din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, conform pct. 20 al art. I din același act normativ.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

Ghidul de diagnostic și tratament al Societății de Neurologie din România și Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson.

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, hemogramă completă, metabolism lipidic

Tratamentul se va întrerupe dacă se observă tendința de scădere a numărului de leucocite (în particular de granulocite). În cazul bolii Parkinson cu tulburări psihotice, dacă se impune întreruperea tratamentului cu clozapinum, pentru aceeași indicație acesta va fi înlocuit cu Quetiapinum (indicație de tip IIB).

În tratamentul de lungă durată, pe lângă monitorizarea profilului metabolic și curbei ponderale, se va face periodic electrocardiograma de repaus iar în cazul unor acuze specifice, se va solicita consult de cardiologie și/sau de neurologie - pentru evaluarea și eventual tratamentul riscului cardiovascular și cerebrovascular.

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă, medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă și respectiv medicul din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 136 cod (N016F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 32 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 32) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: SERTINDOL

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 4-20 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, EKG, electroliți, teste coagulare

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 137 cod (N017F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 33 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 33) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: ZIPRASIDONUM

Forme farmaceutice: orale și parenterale

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 40-160 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, EKG

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 138 cod (N018F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 34 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 34) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: ZUCLOPENTHIXOLUM

A. Forme farmaceutice: orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

- Forme orale: 20-75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)
- Forme parenterale: maximum 400 mg doză cumulată pe o lună de tratament inițial al psihozelor acute.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare: Lunar

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie și alte psihoze

II. Doze: 200-400 mg la 2-4 săptămâni cu menținerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injecție.

III. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare: Lunar

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 139 cod (N019F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 35 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 35) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: DONEPEZILUM

I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE \leq 10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor \leq 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)- scor \leq 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament: Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza inițială	Doza țintă
Donepezilum	2,5-5 mg/zi	10 mg o dată/zi (doză unică)

Creșterea dozelor se face la fiecare 4-6 săptămâni.

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

Toleranța

MMSE

Simptomatologie noncognitivă

Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de compliance a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 140 cod (N020G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 36 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpt. 36) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: RIVASTIGMINUM

I. Stadializarea afecțiunii Alzheimer:

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE \leq 10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență formă ușoară până la moderat severă, demență mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boală difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiții de scădere a dozelor)

a) forme farmaceutice cu administrare orală

Doza inițială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate crește la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranță bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacții adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze.

Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere eficientă este 6-12 mg în 2 prize/zi.

b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici

Prima dată trebuie aplicat plastrul care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puțin patru săptămâni se mărește doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După șase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutățește. Se poate trece și de la administrarea capsulelor la aplicarea plastrilor.

Terapia se continuă atâta timp cât există evidențele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere nu apar atenuări ale simptomelor de demență, tratamentul se va întrerupe.

Pentru forma ușoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicația de primă alegere.

Pentru forma moderat severă de demență în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantină.

Pentru formele moderat severe de demență, terapia combinată cu memantină și inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.

Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.

În caz de apariție a efectelor adverse sau de lipsa de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeași clasă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul inițierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

V. Criterii de excludere

- nonrespondență la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă săi de medicația specifică acesteia, individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de compliance a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 141 cod (N021G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 37 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 37) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: GALANTAMINUM

I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE \leq 10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC față de rivastigminum și donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenție.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență formă ușoară până la moderat severă, demență mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boală difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament: Medicație specifică substratului lezional (v. mai sus).

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

Starea clinică MMSE

Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică

- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de complianță a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (N022G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 38 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 38) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (N024G)

DCI: RILUZOLUM

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu SLA este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluției afecțiunii.

Indicații ale tratamentului:

- toți pacienții cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecțiuni de tip SLA -like

Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
- Forma clinică definită de SLA-explorări de laborator ce susțin diagnosticul
- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică
- Semne de neuron motor și neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

2. Forma clinică probabilă de SLA:

- Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:

- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau
- Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau
- Semne de neuron motor central și periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi

Toți pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice) trebuie repetate trimestrial

Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA și inițierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialiști/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidență se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripția medicală lunară pentru pacientul respectiv și va supraveghea evoluția clinică a bolnavului, atât în ceea ce privește evoluția bolii de bază cât și eventuala apariție a unor reacții secundare la tratament, situație în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidența pacienților incluși în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut inițierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidența acestor bolnavi) cât și de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie și supraveghează medical permanent pacienții respectivi.

PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât și non-medicamentos.

În funcție de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

1. Polineuropatia dureroasă (cea ai frecvent cauză fiind polineuropatia diabetică):
 - a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivați opioizi puternici și tramadolu (clasa I, nivel A de evidențe)
 - b. Medicația trebuie inițiată cu doze mici crescătoare și ajustată în funcție de toleranța/comorbiditățile pacientului și de eficacitatea clinică a tratamentului
 - i. De primă intenție se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidențe)
 - ii. Duloxetinum și venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace
 - iii. Derivați opioizi puternici și lamotrigina sunt indicați ca medicație de linia a doua/a treia (nivel B)
 - c. În cazul polineuropatiei din infecția HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament
2. Nevralgia postherpetică:
 - a. Medicație de linia 1 (nivel A de evidențe)
 - i. Antidepresive triciclice
 - ii. Pregabalinum
 - iii. Gabapentinum
 - iv. Lidocaina topic
 - b. Medicație de linia a 2-a:
 - i. Opioizi puternici
3. Nevralgia idiopatică de trigemen:
 - a. Medicație de linia 1:
 - i. Carbamazepina cu doze între 200- 1200 mg/zi (nivel A de evidențe)
 - ii. Oxcarbazepina cu doze între 600 și 1800 mg/zi (nivel B de evidențe)
 - b. Medicația de linia a-2-a:
 - i. Baclofen
 - ii. Lamotrigina
 - c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-și adapteze doza de medicamente la frecvența crizelor
 - d. La pacienții la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere și tratamentul chirurgical
4. Durerea de cauză centrală:
 - a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC
 - b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii
 - c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică și pe profilul de siguranță al medicamentului
 - i. Medicația de linia 1:

În durerea după AVC sau traumatism spinal și în scleroza multiplă se recomandă pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice (nivel B de evidențe)
 - ii. Medicația de linia a 2-a:

Lamotriginum (nivel B de evidențe)
5. În alte afecțiuni dureroase neuropatice:
 - a. Infiltrarea neoplazică
 - b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:
 - c. Sindromul membrului fantomă
 - d. Sindromul Guillain-Barre
 - e. Durerea neuropată de cauze multiple
 - i. În toate aceste afecțiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carbamazepinum în concordanță cu toleranța și eficacitatea clinică (nivel I și II de evidențe)

DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Indicații

I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Faza de inițiere:

30-50ml/zi diluat în 50-100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10-20 de zile.

Faza de neuroreabilitare (cronică): Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile

10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL

Faza de inițiere:

30-50 ml/zi diluat în 50-100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10-20 de zile.

Faza de neuroreabilitare (cronică): Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile

10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)

a. Tulburare neurocognitivă majoră

Inițiere:

10-30 ml/zi i.m. sau diluat în 50-100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10-20 de zile.

Întreținere: Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile 10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

Tulburare neurocognitivă minoră

10 ml/zi, i.m. sau i.v.

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihatrie inițiază tratamentul care poate fi continuat și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 145 cod (N026F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 39 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 39) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției

nr. 146 cod (N028F); DCI PALIPERIDONUM,

I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a tuturor funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voință și activitate), cu consecințe asupra funcționării globale a pacientului. Evoluția bolii este cronică și necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieții.

II. Diagnostic

Criteriile ICD-10

III. Stadializarea afecțiunii

Perioadă de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi: episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

IV. Forme farmaceutice

A. Comprimate cu eliberare prelungită

1. Indicații

Tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste, precum și tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective la adulți.

Este singurul antipsihotic atipic care are indicație în tratamentul tulburării schizoafective.

2. Dozare

Doza medie recomandată pentru tratamentul schizofreniei la adulți este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate, de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi. Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Dacă sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi cu titrare la intervale mai mari de 5 zile.

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 1-2 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie). În cazul tratamentului cu doze mai mari de 9 mg pe zi, reevaluarea se va face la 1 lună, pe baza raportului risc-beneficiu pentru fiecare caz în parte.

5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);

- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;

- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți și medici din specialitatea psihiatrie pediatrică.

B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - Paliperidonum palmitat

1. Indicații

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabilizați cu paliperidonă sau risperidonă.

2. Dozare

Inițierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Doza recomandată de întreținere este de 75 mg o dată pe lună, cu limite între 25 și 150 mg.

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);

- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;

- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 146 cod (N028F); DCI PALIPERIDONUM, a fost înlocuit cu cel prevăzut în anexa 9 din ORDINUL nr. 968 din 30 iulie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015, conform modificării aduse de pct. 9 al art. I din același act normativ.

DURERE CRONICĂ DIN CANCER

Notă: Pentru toate aserțiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidență (A-D) conform definițiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

EVALUAREA DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:

1. Înaintea inițierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul și intensitatea acesteia, precum și efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcțională, psihosocială și spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată și o evaluare completă a stării psihologice și a condiției sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietății și, mai ales, a depresiei, precum și a concepțiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii și efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferențiate și fiecare trebuie tratat optim. (B)
6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)
7. Durerea severă apărută brusc la pacienții cu cancer trebuie recunoscută de toți medicii ca fiind o urgență medicală și trebuie evaluată și tratată fără întârziere. (C)
8. De asemenea, trebuie evaluate concepțiile pacientului și ale familiei acestuia despre durere. (C)

PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:

1. Pacienților trebuie să le fie oferite informații și instrucțiuni referitoare la durere și managementul acesteia și trebuie încurajați să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)
2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referință pentru terapia durerii la pacienții oncologici. (B)
3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)
4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcție de evaluarea inițială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)
5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severității durerii. (B)
6. Prescrierea analgeziei inițiale trebuie întotdeauna ajustată în funcție de modificările apărute în severitatea durerii. (B)
7. Dacă durerea devine mai severă și nu este controlată cu medicația corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicația corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeași potență (de pe aceeași treaptă a scării OMS). (B)
8. La toți pacienții cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)
9. Medicația analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat și profilactic, nu "la nevoie". (C)

ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UȘOARĂ

1. Pacienții cu durere ușoară trebuie tratați cu un antiinflamator nesteroidian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)
2. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2-3 ori/zi. (A)
3. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UȘOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ

1. Pacienții cu durere ușoară până la moderată trebuie tratați cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteroidian. (B)
2. Dacă efectul opioidului pentru durerea ușoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)
3. Analgezicele combinate, conținând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienții cu cancer. (C)

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienții cu cancer. (B)
2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată și trebuie utilizată oricând este posibil. (C)
3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

INIȚIEREA ȘI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ

1. Doza de opioid trebuie titrată în așa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)

2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)
3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4-6 ore pentru a menține nivele analgezice constante. (C)
4. Când se inițiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5-10 mg la 4-6 ore, dacă nu există contraindicații.

ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)

1. Toți pacienții tratați cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)
2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)
3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

1. Odată ce controlul durerii este obținut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeași doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)
2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

EFACTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANȚĂ ȘI DEPENDENȚĂ

1. La toți pacienții tratați cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)
2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menținerea unei hidratari adecvate și tratamentul agitației/confuziei cu haloperidol 1,5-3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situații acute). (C)
3. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranței farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)
4. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependența psihologică. (C)
5. Pacienții trebuie asigurați că nu vor deveni dependenți psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

1. La pacienții care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)
2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)
3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)
4. Informații detaliate legate de stabilitatea și compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)
5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competența de a efectua aceste manopere. (C)

OPIOIDE ALTERNATIVE

1. Opioidelor alternative pot fi utilizate la pacienții cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)
2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă și poate fi utilizat la pacienții cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum și în cazul imposibilității utilizării căii de administrare orale. (B)
3. Oxidona este o alternativă la pacienții care nu tolerează morfina. (B)
4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranței dificile la morfină sau la pacienții cu disfuncții cognitive induse de morfină. (B)

CO-ANALGETICELE

1. La pacienții cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) și/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)
2. La pacienții cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părți moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicații). (C)

TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)
2. Radioterapia este o opțiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)
3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari și radioterapie paliativă pe cutia craniană. (C)
4. Bisfosfonații trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienților cu mielom multiplu. (A)
5. Bisfosfonații trebuie să facă parte din terapia pacienților cu cancer mamar și metastaze osoase dureroase. (A)

MANOPERE INTERVENȚIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienții cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurologic de plex celiac. (A)
2. La pacienții la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenționale în vederea realizării analgeziei. (C)

DCI: PREGABALINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienții cu infecție HIV (determinată de HIV și/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică

II. Doze și mod de administrare

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenționări și precauții speciale

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei. Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei [CL(cr)] (ml/min)	Doza totală de pregabalin*)		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maxima (mg/zi)	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID sau TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	0 dată pe zi sau BID
< 15	25	75	0 dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unica**)

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize

*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

***) Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12-17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pragabalin din cauza scăderii funcției renale

IV. Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemizante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Principii terapeutice generale:

1. Prima criza epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoțește de modificări EEG caracteristice;
- există în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoțește o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);
- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regula, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criza respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a aceluși medicament sau doza maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condițiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criza respectiv, de asemenea în terapie monodrog, după aceleași principii ca cele de mai sus;

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obține un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o asociere de două medicamente, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criza respectiv, fiind foarte puțin probabil ca se va obține un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect și dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continua să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică și terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau în mod cu totul excepțional și bine argumentat științific de 3 medicamente antiepileptice, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. CRIZELE FOCAL/PARȚIALE:

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri: CARBAMAZEPINA + VALPROAT
VALPROAT + LAMOTRIGINA
CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT
VALPROAT + TOPIRAMAT
CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA
CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

CRIZE GENERALIZATE:

a. ABSENTE:

- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:

- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM,
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri:

VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus
LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

DCI: DEFEROXAMINUM

Definiția afecțiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- â-talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absența tratamentului chelator de fier evoluția este progresivă spre deces prin multiple insuficiențe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

Criterii de includere

pacienți cu â-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;

după transfuzia a aprox. 20 unități concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 mg/l.

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Dozele standard

la copii 20-40 mg/Kgc (nu se depășește 40 mg/Kgc)

la adult 50-60 mg/Kgc

în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8-12 ore/zi, minim 6 nopți/săptămână prin intermediul unei pompițe portabile;

în funcție de vârsta pacientului, greutate și nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în mg/l) sub

0,025;

se asociază vitamina C în doză limitată la 2-3 mg/Kgc/zi (oral și numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicații:

persistența valorilor crescute ale feritinei serice;

boală cardiacă semnificativă;

înaintea sarcinii sau transplantului medular.

(doză 50-60 mg/Kgc/zi)

Monitorizarea tratamentului

la fiecare 3 luni:

feritina serică;

monitorizarea creșterii longitudinale și greutății corporale la pacienții pediatrici;

control oftalmologic și audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului și la 3 luni pentru pacienții cu concentrații plasmatice ale feritinei serice scăzute și anual în rest;

bianual evaluarea funcției cardiace;

anual evaluarea funcției endocrine.

Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse:

sistemice cronice:

oculare;

auditive;

displazia cartilaginoasă a oaselor lungi și coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creștere la copiii mici;

sindrom pulmonar acut;

reații senzitive generalizate;

reații cutanate locale severe;

hipersensibilitate la deferoxamină (șoc anafilactic, angioedem)

Co-morbidități:

insuficiența renală severă;

Non-responder:

nu este cazul

Non-compliant:

datorită administrării subcutanate zilnice complianța este scăzută la tratament.

Prescripții

medicul hematolog

COMISIA

DE

HEMATOLOGIE

ȘI

TRANSFUZII

A

MINISTERULUI

SĂNĂTĂȚII

PUBLICE

DCI: DEFERASIROXUM

Definiția afecțiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- â-talasemia majoră și intermedia

- sindroame mielodisplazice

- aplazie medulară

- alte anemii

- boli hemato-oncologice politransfuzate

- transplant medular

Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

Criterii de includere

vârsta peste 5 ani

pacienți cu â-talasemie majoră cu transfuzii de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritrocitară/Kgc și pe lună);

când terapia cu Deferoxamină este contraindicată sau este considerată inadecvată la următoarele grupe de pacienți:

pacienți cu alte anemii;

pacienți cu vârste între 2 și 5 ani;

pacienți cu â-talasemie majoră și cu supraîncărcare cu fier datorată transfuziilor mai puțin frecvente (< 7 ml masă eritrocitară/Kgc și pe lună).

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritrocitară sau feritinemie în jur de 1000 mg/l;

doza inițială de 20 mg/Kgc/zi; dacă preexistă supraîncărcare cu fier doza recomandată este de 30 mg/Kgc/zi;

la valori ale feritinei serice sub 1000 mg/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 10-15 mg/Kgc/zi;

tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

Monitorizarea tratamentului

Test	Frecvența
Feritinemie	lunar

Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentrații plasmatică ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	lunar
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologica	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse:

creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor hepatice;
creșteri ale valorilor creatinemiei (> 33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).

Co-morbidități:

insuficiența renală sau disfuncții renale semnificative;
insuficiență hepatică severă;
hipersensibilitate la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți; sarcina.

Prescripții

medicul

hematolog

DCI: SEVELAMER

Indicații

Administrarea sevelamer hidroclohid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecționate, la bolnavi dializați: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) și după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicații ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemiei totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2-3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

Tratament

Ținta tratamentului

Controlul concentrației fosfaților serici (3,5-5,5 mg/dL).

Doze

Doza de inițiere:

1. 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5, 6-7,5 mg/dL și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză < 3g/zi;
2. 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză > 3g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2-3 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

1. > 5, 6 mg/dL - se crește fiecare doză cu 400-800 mg;
2. între 3,5-5,5 mg/dL - se menține aceeași doză;
3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400-800 mg.

Monitorizare

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia și produsul fosfo-calcic săptămânal până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de inițiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial și probele de coagulare - semestrial.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE

Indicații

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esențiali este indicat pacienților cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 și 5 (eRFG ≤ 30 mL/min/1.73 m²), stare de nutriție bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianță anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcției renale și/sau întârzierea momentului inițierii tratamentului de substituție a funcțiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 și 5.
2. 5D cu stare de nutriție alterată (SGA B/C, serinemie < 3g/dL) și co-morbidități (diabet zaharat, insuficiență cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriție.

Tratament

Ținta tratamentului

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriție (creșterea serinemiei, ameliorarea SGA)

Doze

1. Pacienții cu BCR stadiul 4-5: 1 tb/5kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30-35 kcal/kg/zi și de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienți cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30-35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea bolnavilor

Presupune urmărirea: parametrilor funcției renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică și urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriție - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

Criterii de excludere din tratament

1. Apariția semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe și reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea inițierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianța bolnavului față de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariția semnelor de malnutriție protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriție după 6 luni, la pacienții cu BCR stadiul 5D.

Prescriptori

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

Condiții de prescriere
Conform protocolului: Ketosteril(R).

DCI ERDOSTEINUM

A) ADULȚI > 40 ANI

I. Definiția afecțiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene și parenhimului pulmonar ce determină obstrucție difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările și bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiți pacienți. Diagnosticul de BPOC necesită prezența obstrucției difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferența dintre cele mai mari două valori ale VEMS și CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.

II. Stadializarea afecțiunii

Stadializarea afecțiunii se face în principal în funcție de severitatea obstrucției bronșice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	> 80%
GOLD 2	50-79%
GOLD 3	30-49%
GOLD 4	< 30%

Alte elemente ce influențează deciziile terapeutice sunt:

- prezența bronșitei cronice definită prin prezența tusei și expectorației în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectorație) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezența bolilor cronice concomitente.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.).

Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienții:

- cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiția BPOC);
- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiției de la pct. I);
- VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;
- cu simptome de bronșită cronică (conform definiției de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiției de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puțin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acțiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de

acțiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistența criteriului anterior.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obișnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni și maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronhodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienții cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluție și în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienții care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absența efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei și expectorației cronice, scăderea numărului de exacerbări).

VII. Prescriptori: medicii specialiști pneumologie, medicină internă inițiază tratamentul, care poate fi continuat pe bază de scrisoare medicală de medicii de familie pentru o perioadă de maxim 3 luni.

B) COPII ȘI ADOLESCENȚI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

I. Indicații terapeutice:

Tratament secretolitic în afecțiunile acute și cronice bronhopulmonare care sunt însoțite de o tulburare a producției și transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecțiunile acute și cronice ale căilor respiratorii.

II. Doze și mod de administrare:

- copii cu greutatea cuprinsă între 15-19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20-30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutate corporală peste 30 kg și adolescent: 10 ml suspensie orală x 2/zi

III. Medici prescriptori: Medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie medicină internă și medicină de familie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 154, cod (R001E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 35 din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, conform pct. 35 al art. I din același act normativ.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE

Bolile creșterii și dezvoltării au o mare capacitate de influențare a opiniei publice tocmai prin impactul lor emoțional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum și cu prevalența lor considerabilă în cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburările de creștere staturală prin deficit reprezintă statistic cel puțin 2.5% din populația infantilă 3-16 ani. Cifra procentuală este mare, chiar foarte mare și ascunde o cohortă impresionantă de frustrări și de suferință pură din partea celor de la care societatea este pregătită cel mai puțin să suporte - copiii. Desigur nici frustrările părinților nu pot fi neglijate după cum nici cheltuielile pe care societatea le face pentru compensarea diferitelor handicapuri (de la tulburări auxologice la tulburări metabolice) rezultate din neaplicarea măsurilor (tratamentelor) necesare nu pot fi nici ele neglijate.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

- Promovarea în termen scurt a unei creșteri liniare compensatorii la hipostaturali
- Promovarea creșterii lineare în termen lung la hipostaturali
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil
- Asigurarea securității terapeutice

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I.1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (STH, GH), deficiență demonstrabilă prin investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- a. Deficitul statural trebuie să fie 2.5 DS sau mai mare
- b. Deficitul statural între - 2 și - 2,5 DS și viteza de creștere în ultimul an cu 2 DS sub media vârstei sau viteza de creștere în ultimii 2 ani cu 1,5 DS sub media vârstei.
- c. La copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator creșterea deficitului statural cu 0.5 DS pe an
- d. Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere
- e. Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste negative ale secreției GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid-GHRH, clonidina, glucagon-propranolol, L-DOPA-propranolol) sau 1 test negativ și o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă.

f. La pacienții de vârstă pubertară în vederea excluderii deficitului tranzitor de GH se poate efectua priming cu steroizi sexuali înaintea testării GH în dinamică.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă:

- a. au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;
 - b. statura mai mică de 1,5 DS față de talia medie parentală exprimată în DS
 - c. au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică
 - d. au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă
 - e. fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal, la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii
- Sindromul Russell Silver este considerat o deficiență de STH cu trăsături particulare și are aceeași indicație de principiu.

Această indicație se codifică 251

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă de asemenea copiilor cu sindrom Turner și sindrom Noonan (TS și TN). Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- a. diagnosticul și tratamentul la vârstă cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuși)
- b. introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali.

Această indicație se codifică 865

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu insuficiență renală cronică cu condiția să aibă:

- a. talie \leq - 2DS
- b. viteza de creștere mai mică de -2DS/an
- c. status nutrițional optim
- d. anomaliile metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min la nedializați
- e. terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

- a. Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim
- b. Corectarea anemiei
- c. Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l)

d. Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2-4)

e. Administrare de derivați de vit D

Această indicație se codifică 251

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG) este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:

- a. Au greutatea la naștere sub 2 SD sau lungimea sub 2 SD raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale
- b. Au la 4 ani o statură \leq - 2,5 DS
- c. Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta
- d. Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă

Această indicație se codifică 261

I.1.5. Considerații tehnice

- a. Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta, 1989. (vezi anexe)
- b. Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.
- c. Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 10 ng/ml inclus
- d. Valorile greutății și lungimii la naștere în funcție de vârsta gestațională vor fi apreciate conform tabelului anexat
- e. DS talie medie parentală = $[(DS \text{ talie mama} + DS \text{ talie tata})/2] \times 0.72$

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH

(* evaluări nu mai vechi de 3 luni,

** evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a. criterii antropometrice *)

b. radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă **);

c. dozare IGF I *);

d. dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele de la punctul 1.1) **).

e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină *)

f. dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene *); atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*).

g. imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale**) (la pacienții de la punctul 1.1).

h. în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular *), documentarea excluderii altei cauze de hipostatură (a se vedea fișa de inițiere).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene. În cazuri de forță, pacienții cu deficiență de hormon somatotrop trebuie să rămână în tratament în orice caz iar în rândurile lor ar trebui să primească tratament cei cu întârzierile staturale cele mai mari (4-6 deviații standard sub media vârstei).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - în medie 25 - 75 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic specialist dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia cu GH (București, Craiova, Constanța, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

a. auxologici

b. de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic anual în nanismele GH suficiente);

c. clinic (efecte adverse).

Problemele persistente și necorectabile de aderență la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în GHD un câștig DS talie de cel puțin 0.5

- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0.3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS)

Rezultatul reevaluării poate fi:

● Ajustarea dozei zilnice

● Oprirea temporară sau definitivă a tratamentului.

Conduita față de pacienții la care se declanșează spontan pubertatea (la vârsta normală) în timpul tratamentului cu somatropin

- se recomandă reevaluarea pacientului și ajustarea dozelor în funcție de rezultat

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau

- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau

- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani

Prescriptori:

medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I.1.3 - insuficiența renală cronică) cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului, a corectitudinii administrării și a complianței între evaluări.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155, cod (H006E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 40 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 40) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: ACIDUM CLODRONICUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE:

Administrare orală:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,
- Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne,

Administrare în perfuzie i.v.:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

II. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

Pentru administrare orală:

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic/zi în priza unică.

Dacă este necesar doza se poate crește, ceea ce depășește 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).

Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Ușoară	50-80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandată reducerea dozelor)
Moderată	30-50 ml/min	1200 mg/zi
Severă	< 30 ml/min	800 mg/zi

Pentru administrare în perfuzie i.v.:

- 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puțin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).
- la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul insuficienței renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Micșorarea dozei, cu (%)
Ușoară	50-80	25

Moderată	12-50	25-50
Severă	<12	50

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonați
- Hipocalcemia
- Pacienți tratați cu bifosfonați la care s-a raportat osteonecroza

IV. PRESCRIPTORI: inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 156, cod (L001C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 41 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 41) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI ACIDUM IBANDRONICUM

I. Indicații:

- ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50mg.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

- ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6 mg/6 ml.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

II. Doze și mod de administrare:

- 6 mg. în perfuzie de 250/ 500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 min.
- 50 mg p.o. zilnic.

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic.

Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2 mg/h în volum de 500 ml.

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. PRESCRIPTORI

inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

 Capitolul PRESCRIPTORI din Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 157, cod (L002C) se modifică potrivit anexei 42 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 42) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 157, cod (L002C) a fost introdus de pct. 38 al art. I din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, având conținutul anexei 38 din același act normativ.

ACIDUM PAMIDRONICUM

A. ONCOLOGIE

I. Indicații:

Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.

Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.

Mielomul multiplu.

II. Doze și mod de administrare:

60 - 90 mg. în perfuzie de 250/ 500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2-4 ore.

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic.

Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.

B. OSTEOTENEZA IMPERFECTĂ

I. Definiția afecțiunii

Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticile mondiale cu o incidență de 2 cazuri la 20,000 de noi născuți vii.

În România nu există o statistică privind incidența acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelația cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

II. Stadiul afecțiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneza imperfectă, de diferite gravități, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calității sau/și cantității de colagen de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase și predispoziție la fracturi multiple.

III. Tratamentul este complex și de preferință multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) și își propune:

- să crească rezistența mecanică a oaselor,
- să prevină apariția fracturilor,
- să vindece fracturile existente și să corecteze diformitățile osoase,
- să mențină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care își propune să întărească musculatura și să îmbunătățească mobilitatea, prin mijloace blânde, micșorând riscul de fractură;
- ortezarea, cu atele, cârje, etc ca și modificarea mediului în care locuiește pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;
- bisfosfonați, care prin împiedicarea rezorbției osoase măresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor;
- chirurgia, care tratează fracturile și corectează diformitățile

IV. Tratamentul cu Bisfosfonați

Cel mai utilizat este Acidum Pamidronicum, în administrare ciclică

Criterii de includere:

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de analgice,
- fracturi recurente și/sau tasări vertebrale
- diformități osoase severe,
- reducerea mobilității, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalciurie semnificativă

Criterii de excludere:

- insuficiență renală,
- sarcină
- deficiență de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienței de Vit. D.

Dozaj:

- copii sub 2 ani, 0,5 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- adulți, 60 mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doza totală 180 mg, se repetă după 6 luni.

Monitorizarea se face pe baza:

- DEXA coloană și șold, efectuată la începutul tratamentului și apoi anual,

- radiografie AP și Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului și apoi la 6 luni,
- evoluție clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menține pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doza nedepășind 12 mg/zi/an.

V. Prescriptori

Medicul specialist ortoped inițiază tratamentul care poate fi continuat de către medicul de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza și durata indicată de specialist.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 158, cod (L005C) a fost introdus de pct. 39 al art. I din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, având conținutul anexei 39 din același act normativ.

ACIDUM ZOLEDRONICUM

I. Indicații:

Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

II. Doze și mod de administrare:

4 mg în perfuzie de 250/ 500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 minute

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;

- la pacienții tratați cu bisfosonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 159, cod (L006C) a fost introdus de pct. 40 al art. I din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, având conținutul anexei 40 din același act normativ.

DCI ACITRETINUM

I. Definiția afecțiunii: afecțiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier, etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).

II. Stadializarea afecțiunii: nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc):

a. Diagnostic de afecțiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog

b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimțământului informat (vezi anexa)

c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Pentru adulți doza de inițiere este de 30-75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreținere de 10-50 mg/zi pentru 2 luni

b. Pentru copii doza de inițiere este maxim 35 mg/zi

c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

a. Monitorizarea clinică și paraclinică a tratamentului se realizează: la inițierea tratamentului, la o lună de la inițiere, la 3 luni de la inițiere și apoi trimestrial

b. Monitorizarea clinică urmărește suprafața leziunilor, îndurarea leziunilor și descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă; se monitorizează și semnele și simptomele hipervitaminozei A

c. Monitorizarea paraclinică urmărește: funcția hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatic, pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă (radiografii osoase)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Apariția de reacții adverse

- Pacient non-responder după 3 luni de la inițierea tratamentului

- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare

VII. Reluare tratament (condiții) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog

VIII. Prescriptori: medicul de specialitate dermatologie/venerologie

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 160, cod (D002L) a fost introdus de pct. 41 al art. I din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, având conținutul anexei 41 din același act normativ.

DCI ATOMOXETINUM

I. Indicație

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (Attention deficit/Hyperactivity Disorder = ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, la adolescenți și la adulți.

Tulburările hiperkinetice și de deficit de atenție sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulată, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15-20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

2. Adulți: istoric documentat din copilărie și adolescență, continuitate în evoluția bolii și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența continuă a simptomelor specifice până la vârsta adultă, afectarea semnificativă a funcționării globale și răspuns la tratamentul specific afecțiunii în antecedente. Reaparitia simptomelor specifice după un timp de absență impune atenție la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

IV. Tratament

1. Dozare

a) La copii și adolescenți cu greutate mai mică de 70 kg:

Doză de inițiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile

Doză de întreținere recomandată: 1 mg/kgc/zi

Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

b) La adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg și adulți:

Doză de inițiere: 40 mg/zi timp de 7 zile

Doză de întreținere recomandată: 80 mg/zi

Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

a) La copii și adolescenți: 3-24 luni

b) La adulți: 6-24 luni

În unele situații, durata tratamentului poate crește în funcție de persistența simptomatologiei și gradul de afectare a funcționării globale, pe baza evaluării de către medicul de specialitate a raportului risc-beneficiu.

V. Evaluare

a) La copii peste 6 ani și adolescenți:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare specifice și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz

b) La adulți:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric și a scalelor de evaluare specifice

VI. Monitorizare

a) La copii și adolescenți:

Risc suicidar, dezvoltare somatică și psihică, examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate, interacțiuni medicamentoase

b) La adulți:

Examen neurologic, examen oftalmologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, interacțiuni medicamentoase

VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți

La inițierea și continuarea terapiei cu atomoxetinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament, în funcție de vârsta pacientului. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei și/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.

Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM a fost modificat de pct. 10 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: METHYLFENIDATUM

I. Definiția afecțiunii

Tulburările hiperkinetice și de deficit atențional sunt un sindrom distinct de tulburări psihice cu debut înainte de 5 ani, cu durată îndelungată, ce afectează predominant sexul masculin. Afectarea atenției și hiperactivitatea sunt excesive pentru vârstă. Afectarea atenției include dificultăți de concentrare, dispersia atenției, întreruperea prematură a activităților și trecerea către altele. Se împletește cu hiperactivitatea, mișcarea excesivă, incapacitatea de control în situații structurate, dezinhibiție, impulsivitate, dificultăți școlare.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut timpuriu cu evoluție relativ constantă de-a lungul copilăriei, o oarecare tendință de diminuare a hiperactivității după adolescență cu menținerea frecventă a tulburărilor de atenție în perioada de adult. Se pot adăuga tulburarea de opoziție, tulburări de adaptare școlară, tulburări de conduită.

III. Criterii de includere

Criterii ICD-10, chestionare psihologice.

IV. Tratament

Indicație: copiii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri.

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită în doze de 1,5-2 mg/kg/zi. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

La inițierea/continuarea terapiei cu metilfenidatum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu metilfenidatum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei și/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.

V. Monitorizarea tratamentului

Parametrii care se evaluează:

Starea clinică;

Eficiență terapeutică;

Evoluția stării somatice.

VI. Criterii de excludere:

Non-respondența la preparat;

Intoleranța la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse);

Non-complianță terapeutică;

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetina. Schimbarea preparatului va fi efectuată de medicul curant care dispensarizează pacientul în funcție de răspunsul la tratament,

reații adverse.

VII. Reluarea tratamentului

Medicamentul se reia după perioade de pauză terapeutică, în situații de agravarea simptomatologiei, la accentuarea dificultăților de adaptare socială.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitățile psihiatrie, psihiatrie pediatrică/ neuropsihiatrie infantilă.

Medicii din specialitățile neurologie și neurologie pediatrică pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbidități neurologice evidente, pentru o perioadă de 3 luni, după care, pentru evitarea comorbidităților psihiatrice este necesară reevaluarea diagnosticului și tratamentului în colaborare cu un medic din specialitățile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică.

Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 162, cod (N0021F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 43 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 43) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: ROTIGOTINUM

Indicații

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip "on-off").

Doze și mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore și va fi înlocuit ulterior cu un nou platură, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obișnuită sau dacă acesta se dezlipește, se va aplica un alt platură pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficiente, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficientă o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficientă este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament și este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuații:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficiente, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficientă o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficientă este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament și este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulți plasturi pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui platură de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire a preparatului.

Prescriptori

Inițierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 163, cod (N0026G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 45 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 45) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: LEUPRORELINUM

A. CANCER DE PROSTATĂ

Cancerul de prostată reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul (i) prostatic duri la tușeul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tușeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizați în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/și M+) precum și în stadiile avansate local (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidiva (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezența a cel puțin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumora palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimularea testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelurilor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

B. CANCER MAMAR

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimularea ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelurilor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- și perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficientă, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de deprivare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)
3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale

4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic >50 cmc, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanța magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

I.3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)
- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece nici un test radiologic neinvaziv nu este

fiabil → stadializare pN+

- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason >7) sau PSA > 20 ng/l

II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU PACIENȚII CU CANCER DE PROSTATĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcție de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18-36 luni.

2. Terapie paleativă la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întreruperea a terapiei cu acetat de leuprorelină (sau alți analogi de LHRH)

3. Terapie neoadjuvantă 2-4 luni/concomitentă (+ 2 luni) iradierii pentru:

3.a. pacienți cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10-20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formațiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):

acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2-9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia

3.b. pacienți cu risc crescut (scor Gleason 8-10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2-9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei și continuat timp de 18-36 luni după inițierea acesteia

3.c. pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason <7) și volum prostatic > 50 cmc, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2-6 luni) anterior BT sau RTE.

4. Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8-10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2-3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).

5. Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8-10 sau timp de dublare a PSA ≤ 12 luni):

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani

6. Recidiva biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6-12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcție de simptomatologia, calitatea vieții pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2-4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

A. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2-4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

B. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.

III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3-6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

■ examen fizic complet;

■ teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENȚILOR CU CANCER DE PROSTATĂ

A. Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți

B. Pacienți cu cancer de prostată metastatic și risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4-10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

V. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENTELE CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ

Endometrioza afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15-25% dintre cazurile de durere pelviană și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogestrel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații estrogen-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agoniști GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3-6 luni anterior fertilizării in vitro crește de patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină survine la 20-50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3-4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin și lezional, ameliorarea valorilor

serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

I. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENȚILOR ÎN PROTOCOLUL PENTRU TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

1. Categoriile de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

- A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei
- B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie
- C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro
- D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/histerectomie)
- E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstruelor)
- B. Examen fizic complet
- C. Ultrasonografie pelviană
- D. Examene de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)
- E. Test de sarcină
- F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- A. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)
- B. Alte investigații paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

1. Endometrioză

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

2. Endometrioză severă, dificil controlată

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

+

terapie "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

3. Endometrioză cu infertilitate secundară

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3-6 luni anterior fertilizării in vitro

4. Leiomiomatoză uterină

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei/leiomiomatozei cu acetat de leuprorelină

La inițierea terapiei cu acetat de leuprorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiai casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENTELOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilității pelviene, a dispăruiniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill).

Pentru cazurile la care se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității

minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ

A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:

- 1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- 2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament
- 3) paciente cu sângerare vaginală nedagnosticată

B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 164, cod (L039C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 46 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 46) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: GOSERELINUM

A. ONCOLOGIE

A. Definiția afecțiunii:

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg și Goserelin implant 10,8 mg)

B. Stadializarea afecțiunii:

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
 - . Carcinomului de prostată metastazat;
 - . Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
 - . Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - . Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - . Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

C. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):

1. Cancerul de sân (Goserelin implant, 3,6 mg):

■ Vârsta, sex: femei în premenopauză sau perimenopauză;

■ Parametrii clinico-paraclinici:

- cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.
- cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

2. Cancerul de prostată:

- Goserelin implant, 3,6 mg:

Vârsta, sex: bărbați

Parametrii clinico-paraclinici: cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

Goserelin implant, 10,8 mg:

● Vârsta, sex: bărbați

● Parametrii clinico-paraclinici:

- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

D. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Doza:

● 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

Perioada de tratament:

- Goserelin implant, 3,6 mg:

În cancerul de sân incipient: cel puțin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut și/sau HER2 pozitiv

- Goserelin implant 10,8 mg: În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg)

E. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinico-paraclinici:

Cancerul de sân:

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângelui,
- imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

Cancerul de prostată:

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

Periodicitate:

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3-6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6-12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală și contralaterală la fiecare 1-2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanța (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanța (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3-6 luni.

F. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

G. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. ENDOMETRIOZA

A. Definiția afecțiunii:

- Endometrioză

B. Stadializarea afecțiunii:

- Endometrioză stadiile I, II, III și IV

C. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză

- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

D. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:

- clinic: ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea

- paraclinic: reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.

- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu goserelinum

La inițierea terapiei cu goserelinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament cu 3,6 mg goserelinum la fiecare 28 de zile.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

E. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

- Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

- Non-responder

- Non-compliant

F. Reluare tratament (condiții) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

G. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică - ginecologie

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 165, cod (L040C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 47 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 47) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: TRIPTORELINUM

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precoce se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este pubertatea precoce adevărată idiopatică, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemenea se adresează și pubertății precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât

tratamentul este inițiat mai rapid.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN

1. Categori de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

1. Criterii clinice:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8-9 ani la sexul feminin și respectiv 9-10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă au vârsta osoasă ≤ 12 ani și talia adultă predictată < 2 DS față de talia lor țintă genetic, cu avizul comisiei de experți;

- accelerarea vitezei de creștere (> 6 cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;

- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;

- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3-4 ml)/adrenarha la ambele sexe;

- talie superioară vârstei cronologice.

2. Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;

- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil $100 \text{ mg/m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5$ mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil $\geq 70 \pm 10$ pg/ml)

- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană $\geq 1,8$ ml și/sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;

- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian $\geq 1,9$ ml și aspect multifolicular al ovarelor);

- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază LH ≥ 1 mUI/ml și/sau estradiol ≥ 30 pg/ml* nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (* o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5-13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametri de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an

b. niveluri plasmatic crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil

c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.

- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN LA PACIENȚII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;

- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;

- gradul dezvoltării pubertare Tanner;

- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic bazale sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;

- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană

- avans rapid al vârstei osoase.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ ÎN TRATAMENT CU TRIPTORELIN

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26-28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

[?] Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare

[?] Încetinirea procesului de maturizare osoasă

[?] LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare

[?] Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

[?] Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

[?] Simptomatologie și semne clinice controlate

[?] LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare

[?] Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

[?] Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):

[?] Simptomatologie evolutivă

[?] Avansarea vârstei osoase

[?] Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare

[?] Prognostic de creștere nefavorabil

4. Procedura de avizare a terapiei:

a) La inițierea terapiei cu triptorelin avizul comisiei casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament.

b) După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU TRIPTORELIN AL PACIENȚILOR CU PUBERTATE PRECOCE (este suficient un singur criteriu)

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;

- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;

- Complianța scăzută la tratament și monitorizare;

- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de

specialist în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

Stadiul I - Endometrioza minoră

Stadiul II - Endometrioza ușoară

Stadiul III - Endometrioza moderată

Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)

- menstruație care durează mai mult de 8 zile

- menstruație precoce (înainte de 11 ani)

- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei în preajma ovulației (uneori fără nici o legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației

- dureri declanșate de schimbarea poziției

- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii

- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)

- probleme urinare

- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Laparoscopie cu puncție biopsie - prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic.

II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu triptorelină

La inițierea terapiei cu triptorelină, avizul al casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament cu 3,75 mg triptorelină la fiecare 28 de zile.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

C. CANCER DE PROSTATĂ

Indicație:

Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină:

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament:

- Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru includerea pacienților în tratament cu triptorelină:

- buletin histopatologic

- examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatică; scintigrafie sau CT osos)

- PSA

- Hemoleucograma

- Biochimie: ALAT, ASAT, fosfatază alcalină, uree, creatinină, glicemie.

II. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu triptorelină vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicală.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea simptomatologiei clinice;

- scăderea PSA-ului și Testosteronului la nivelul de castrare ($T < 5 \text{ ng/ml}$);

- examene imagistice de reevaluare;

- hemoleucograma;

- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinină, glicemie.

III. Schema terapeutică a pacientului cu carcinom de prostată în tratamentul cu triptorelin

Terapia cu triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în prezentul protocol.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injecție.

Preparatul se va administra intramuscular (i.m.) profund.

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).

- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelină

- Reacții adverse grave;

- Lipsa eficacității clinice și paraclinice.

V. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

VI. Reacții adverse în cancerul de prostată

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație de slăbiciune sau parestezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate când testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la începutul tratamentului. Astfel de manifestări sunt de obicei tranzitorii, dispărând în 1-2 săptămâni.

În timpul tratamentului

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (înroșirea feței cu senzație de căldură, scăderea libidoului, impotență sexuală) sunt legate de scăderea concentrațiilor plasmatice de testosteron ca urmare a acțiunii farmacologice a substanței active și sunt similare cu cele observate la alți analogi de GNRH.

VII. Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decât cele asupra hormonilor sexuali și aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

VIII. Medici prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau oncologie - radioterapie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul din specialitatea oncologie/oncologie-radioterapie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 166, cod (L047E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 48 din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, conform subpct. 48) al pct. 2 al art. I din același act normativ.

DCI: BUPROPIONUM

I. Forme farmaceutice: Forme farmaceutice orale

II. Indicații: Episod depresiv major

III. Doze: 150-300 mg/zi

IV. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare: Toleranță, eficacitate, comorbidități

VI. Evaluare: 1-2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 167, cod (N020F) a fost introdus de subpt. 49) al pct. 2 al art. I din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, având conținutul anexei 49 din același act normativ.

DCI STIRIPENTOLUM

INDICAȚII:

Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă la pacienții cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:

- Pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienți.

- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante

- Insuficiență hepatică și/sau renală

3. Doze și mod de administrare:

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

- Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de 3 zile, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg /zi, administrată în asociere cu clobazam și valproat.

- Studiile clinice nu furnizează date care să susțină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

- Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS.

- Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic

- Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.

- Pacienți cu vârsta \geq 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

- Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

- Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).

- Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Hemograma trebuie evaluată o dată la 6 luni

- Funcția hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

- Clobazam: s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatiche de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norelobazam

- Valproat: nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

- Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzymele: CYP1A2, CYP2C19 și

CYP3A4

● La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4): se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

● Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea cu substanțe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

● Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

● Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment și pentru alimente și produse nutritive cu conținut semnificativ de cafeină și teofilină).

● Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 în vitro, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, în cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

● Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)

- Alcaloizi din secara cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secara cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin, etc): Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

● Asocieri care impun prudență

- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apărea prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

- Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

- Levetiracetam: nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam

● Formula plicului are o concentrație C_{max} ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă că, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

● Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referință.

● Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

● Lipsa eficacității clinice

● Reacții adverse severe sau contraindicații

● Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

● În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale.

8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol

9. Prescripatori: Medici din specialitatea neurologie și neurologie pediatrică cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 168, cod (N03AX17) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 2 din același act normativ.

DCI PASIREOTIDUM

Indicația:

Tratamentul pacienților adulți cu boală Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hiperkortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice, etc), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienți adulți (≥ 18 ani) cu boală Cushing activă, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie)

- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

II. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuire centripetă a adipozității, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncție erectilă la bărbați, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiaza renală, etc).

- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puțin două măsurători).

- Pierderea ritmului circadian de secreție al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortizol salivar și/sau seric matinal, 8-9 a.m. și nocturn, ora 23:00).

- Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortisolului plasmatic sub 1,8 m/dl (50 nmol/l).

- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8-9 a.m., peste limita superioară a normalului.

- Testul de inhibiție cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortisolului plasmatic peste 50% din valoarea inițială.

- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH.

- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

III. Înaintea inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c).

- Enzimele hepatice: TGO, TGP.

- Ecografia de colecist.

- Consultul cardiologic și EKG.

- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

IV. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienți cu boală Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală.

- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi.

- Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi.

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.

VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic

- Măsurarea cortisolului urinar liber/plasmatic. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de doua ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 luni de tratament, prin:

- Examen clinic

- Determinarea cortisolului liber urinar/plasmatic

- Dozarea ACTH

- Examele imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT)

VII. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei a jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei a jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.

2. Monitorizarea funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atenți monitorizați.
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de dezvoltare a alungirii intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie, etc).

3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3-5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiaza biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6-12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcției adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boală Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate)
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament

IX. Prescripții: Medicii din specialitatea endocrinologie

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 169, cod (H01CB05) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 3 din același act normativ.

DCI CLOFARABINUM

Indicație

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) la copii și adolescenții cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după primirea a cel puțin două regimuri anterioare și pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Copii și adolescenți:

Doza recomandată este de 52 mg/m² de suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.

Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, $\text{NAN} \geq 75 \times 10^9/\text{l}$) și revenirea la normal a funcției organelor. Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienții care prezintă toxicitate semnificativă

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă și număratoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.
- Funcția renală și hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ și după tratament. Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creștere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.
- Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum și imediat după încheierea ei.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

la pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

- Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul și după tratamentul cu clofarabină
- La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol

Prescriptori: medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 170, cod (L01BB06) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 4 din același act normativ.

DCI NELARABINUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T), care nu au răspuns sau au suferit o recădere în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.

III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

Doze

Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.

- Doza recomandată de nelarabină pentru adulți este de 1500 mg/m² administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.

- Doza recomandată de nelarabină pentru copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/m² administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.

Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienții cu vârsta sub 4 ani.

Mod de administrare

Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienții adulți și cu durata de o oră la copii și adolescenți.

Ajustarea dozelor

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).

Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică.

Numărul de pacienți cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit față de pacienții mai tineri.

Nelarabina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.

Perioada de tratament

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Se recomandă ca pacienții care primesc tratament cu nelarabină să fie observați atent pentru orice semne sau simptome de toxicitate neurologică.

Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.

Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu insuficiență renală trebuie atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice.

Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu risc de sindrom de liză tumorală.

V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Eficiența terapiei se evaluează până la apariția unui răspuns complet (numărul de blaști la nivel medular $\leq 5\%$, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau până la apariția unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 171, cod (L01BB07) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 5 din același act normativ.

DCI DECITABINUM

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Pacienți adulți cu vârsta de 65 de ani și peste, nou diagnosticăți cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție, fără comorbidități cardiace (insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală cardiacă instabilă clinic)

Criterii de excludere

Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienți.

insuficiență cardiacă congestivă severă

boală cardiacă instabilă clinic

Doze și mod de administrare

Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/m² suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament). Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m², iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m². În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil. Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată. Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri. Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absența progresiei evidente.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament

- Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum și reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse

- Monitorizarea funcției hepatice și renale

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Răspunsul la terapia de inducție este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate. În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice. Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blaști < 5%, din punct de vedere morfologic hematopoieză normală.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabina

Prescriptori

Medici din medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 172, cod (L01BC08) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 6 din același act normativ.

DCI TRABECTEDINUM

Indicații terapeutice

Trabectedinum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi aflat în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente. Datele referitoare la eficacitate provin în principal de la pacienți cu liposarcom și leiomiiosarcom.

Trabectedinum, în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), este indicat pentru tratamentul pacientelor cu cancer ovarian sensibil la compuși de platină, cu episoade de recădere.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Pentru a indica oportunitatea tratamentului cu trabectedinum este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:

- Numărul absolut de neutrofile (NAN) - 1.500/mm³

- Numărul trombocitelor - 100.000/mm³

- Bilirubina - limita superioară a valorilor normale (LSVN)

- Fosfataza alcalină - 2,5 x LSVN (dacă creșterea poate fi de origine osoasă, va fi luată în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleotidază sau a gamma-glutamil transpeptidazei (GGT)).

- Albumina - 25 g/l.

- Alanin aminotransferaza (ALT) și aspartat aminotransferaza (AST) - 2,5 x LSVN

- Clearance-ul creatininei - 30 ml/min (în monoterapie), concentrația plasmatică a creatininei - 1,5 mg/dl (- 132,6 mmol/l) sau clearance-ul creatininei - 60 ml/min (tratament asociat)

- Creatin fosfokinaza (CPK) - 2,5 x LSVN

- Hemoglobina - 9 g/l.

TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

Doze

Pentru tratamentul sarcomului de țesuturi moi, doza recomandată este de 1,5 mg/m² suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 24 ore, cu o pauză de trei săptămâni între ciclurile de tratament.

În tratamentul cancerului ovarian, trabectedinum este administrat la fiecare trei săptămâni sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore, în doză de 1,1 mg/m², imediat după DLP 30 mg/m². Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor adverse la perfuzarea cu DLP, doza inițială este administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/minut. Dacă nu se observă nicio reacție adversă asociată perfuzării se poate continua perfuzarea cu DLP timp de o oră.

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi, de exemplu 20 mg dexametazonă intravenos cu 30 de minute înainte de administrarea DLP (în asociere terapeutică) sau trabectedinum (în monoterapie); aceasta nu este numai o măsură profilactică antiemetică dar pare să furnizeze și efecte hepatoprotectoare. Dacă este nevoie, pot fi administrate anti-emetice suplimentare.

Trebuie administrată aceeași doză în toate ciclurile de tratament, în condițiile în care nu se observă toxicitate de gradul 3-4 iar pacientul îndeplinește criteriile pentru reluarea tratamentului.

Ajustările de doză în timpul tratamentului

Înainte de reluarea tratamentului, pacienții trebuie să îndeplinească de oportunitate pentru includere în tratament.

În cazul în care, oricând în perioada dintre ciclurile de tratament, apare oricare din următoarele evenimente, doza trebuie redusă la o valoare inferioară, pentru următoarele cicluri de tratament:

- Neutropenia < 500/mm³, care durează mai mult de 5 zile sau se asociază cu febră sau infecție

- Trombocitopenie < 25.000/mm³

- Creșterea bilirubinei > LSVN și/sau fosfataza alcalină > 2,5 x LSVN

- O creștere a aminotransferazelor (AST sau ALT) > 2,5 x LSVN (monoterapie) sau > 5 x LSVN (tratament asociat), care nu a revenit până în ziua 21

- Orice alte reacții adverse de gradul 3 și 4 (precum greață, vărsături, oboseală)

Odată ce s-a operat o reducere a dozei determinată de toxicitate, nu se recomandă creșterea dozei pentru ciclurile următoare. Dacă oricare dintre aceste reacții toxice reapar în ciclurile următoare la un pacient care înregistrează beneficii clinice, doza poate fi redusă în mod suplimentar.

În caz de toxicitate hematologică pot fi administrați factori de stimulare a liniilor celulare,

Durata tratamentului

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Monitorizarea suplimentară a parametrilor hematologici bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK trebuie să se facă săptămânal în cursul primelor două cicluri de tratament și cel puțin o dată între ciclurile de tratament, pentru cele următoare

Criteriile de oportunitate a tratamentului cu trabectedinum trebuie să fie îndeplinite și înainte de reluarea fiecărui ciclu de tratament. În caz contrar, tratamentul trebuie amânat cu cel mult 3 săptămâni, până când criteriile sunt îndeplinite.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.

- Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.

- Alăptare

- Asocierea cu vaccinul febrei galbene

- lipsa de răspuns terapeutic

Prescriptori: medici din specialitatea oncologie, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 173, cod (L01CX01) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 7 din același act normativ.

DCI OFATUMUMAB

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Leucemie limfocitară cronică

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Pacienți cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la fludarabină și alemtuzumab;

- Vârsta > 18 ani;

III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Premedicație

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu ofatumumab, pacienților li se va administra premedicație conform următoarei scheme de administrare:

Numărul perfuziei (doza)	Doza de corticosteroid intravenos	Doza de analgezic	Doza de antihistaminic
1 (300 mg)	Echivalent cu 100 mg prednisolon	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
2 (2000 mg)	Echivalent cu 100 mg prednisolon	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
3-8 (2000 mg)	Echivalent cu 0-100 mg prednisolon*a)	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
9 (2000 mg)	Echivalent cu 100 mg prednisolon	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
10-12 (2000 mg)	Echivalent cu 50-100mg prednisolon*b)	Echivalent cu 1000 mg paracetamol	Echivalent cu 10 mg cetirizină
*a) Dacă a doua perfuzie se încheie fără să apară reacții adverse severe, doza poate fi redusă la decizia medicului. *b) Dacă a noua perfuzie se încheie fără să apară reacții adverse severe, doza poate fi redusă la decizia medicului.			

Doze

Doza recomandată este de 300 mg ofatumumab pentru prima perfuzie și 2000 mg ofatumumab pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4-5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

Prima și a doua perfuzie

Viteza inițială de perfuzie pentru prima și a doua administrare de ofatumumab trebuie să fie de 12 ml/oră. În timpul perfuziei viteza trebuie dublată la fiecare 30 de minute până la maximum 200 ml/oră.

Perfuziile ulterioare

Dacă a doua perfuzie se încheie fără să apară reacții adverse la medicament (RAM) severe asociate, perfuziile rămase pot fi inițiate la o viteză de 25 ml/oră care trebuie dublată la fiecare 30 de minute până la maximum 400 ml/oră.

Mod de administrare

Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare. Soluția diluată pentru perfuzie trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.

Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului

Reacții adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.

- În cazul unor reacții adverse ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

- În cazul unei reacții adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Este necesară monitorizarea atentă a pacientului în timpul perfuziei; reacțiile adverse asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei sau la întreruperea perfuziei.

Deoarece ofatumumab se leagă de toate limfocitele CD-20-pozitiv (maligne și non-maligne), hemoleucograma completă și numărătoarea trombocitelor se vor efectua periodic în timpul tratamentului cu ofatumumab și mai frecvent la pacienții care dezvoltă citopenii.

Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților care prezintă factori de risc pentru apariția sindromului de liza tumorală [masa tumorală mare, concentrații crescute de celule circulante ($\geq 25000/\text{mmc}$), hipovolemie, insuficiență renală, concentrații crescute ale acidului uric înainte de tratament și concentrații crescute ale lactatdehidrogenazei].

Diagnosticul de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) trebuie avut în vedere la orice pacient tratat cu Ofatumumab care raportează apariția de novo sau modificarea semnelor și simptomelor neurologice preexistente.

Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc înainte de inițierea tratamentului cu Ofatumumab.

În cazul pacienților cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), trebuie consultați medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B cu privire la supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB. Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie monitorizați pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab și timp de 6-12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.

Pacienții cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizați atent.

Pacienții care prezintă dureri abdominale, în special la începutul tratamentului cu ofatumumab, vor fi evaluați și se va iniția tratament adecvat.

V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Evaluarea eficacității terapeutice se face prin aprecierea evoluției componentelor criteriilor de răspuns conform Ghidurilor pentru LLC ale Grupului de Lucru al Național Cancer Institute Working Group (NCIWG). Acestea includ îmbunătățiri asociate simptomelor constituționale, limfadenopatiei, organomegaliei sau citopeniei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.

În caz de reacții severe în timpul perfuziei, administrarea ofatumumab trebuie întreruptă imediat și se va iniția tratament simptomatic.

Dacă se suspicionează diagnosticul de leucoencefalopatie multifocală progresivă, se va întrerupe administrarea ofatumumab și se va avea în vedere consultarea pacientului de către un medic neurolog.

La pacienții la care s-a reactivat hepatita B în timpul tratamentului cu ofatumumab, ofatumumab și orice chimioterapie concomitentă trebuie întreruptă imediat, și administrat tratament adecvat. Reînceperea administrării ofatumumab în cazul pacienților fără semne de reactivare ale hepatitei B trebuie discutată cu medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B.

Se va întrerupe administrarea Ofatumumab la pacienții care prezintă aritmii cardiace grave sau care pun viața pacientului în pericol.

VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 174, cod (L01XC10) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 8 din același act normativ.

DCI DASATINIB

I. Indicații terapeutice

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- nou diagnosticat cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+).
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib.
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

II. Doze, durata tratamentului

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral
- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi

(LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)

- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității
- Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

III. Conduită terapeutică în funcție de răspuns și urmărire tratament

Conduita terapeutică conform recomandărilor ELN 2013*1):

Linia de tratament	Eveniment	ITK, doza standard*2)			Transplant
Faza cronică					
		Imatinib 400 mg/ o dată pe zi	Dasatinib 100 mg/ o dată pe zi	Nilotinib 300 mg/ de două ori pe zi	
Prima linie	Inițiere	X	X	X	
Linia a doua	Intoleranță la primul ITK	Oricare alt ITK cu indicație pentru prima linie de tratament			
	Eșec la prima linie de tratament cu	Imatinib	X	X*3)	
		Dasatinib		X*3)	
Nilotinib		X			
Linia a treia	Intoleranță la sau eșec la doi ITK	Oricare alt ITK rămas			X
Oricare linie de tratament	Mutația T315I				X
Faza accelerată sau blastică					
La pacienți nou					

dignosticați	Inițiere cu	X*4)	X*5)		
	Fără răspuns optim, faza blastică				X
La pacienți tratați cu ITK		Oricare alt ITK			X

*1) Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84

*2) Alegerea ITK (inhibitor de tirozin kinaza) în funcție de tole rabilitate, siguranta și caracteristicile pacientului (varsta și comorbidități)

*3) Doza este de 400 mg de doua ori pe zi, după eșec la prima linie de tratament

*4) Doza este de 400 mg de doua ori pe zi

*5) Doza este de 70 mg de doua ori pe zi sau 140 mg o data pe zi

Definirea răspunsului conform recomandărilor ELN 2013*1) pentru toți pacienții (faza cronică, faza accelerată și faza blastică):

1. la terapia de linia întâi cu oricare dintre inhibitorii de tirozin kinază

2. la terapia de linia a doua în caz de intoleranță

Timp	Răspuns optim	Atenționare	Eșec
La diagnostic		- Risc înalt - ACA/Ph + rute majore	
3 luni	BCR-ABL ^{SI} ≤ 10% și/sau Ph+ ≤ 35% (RCyP)	BCR-ABL ^{SI} > 10% și/sau Ph+ 36-95%	Fără RHC și/sau Ph+ > 95%
6 luni	BCR-ABL ^{SI} ≤ 1% și/sau Ph+ 0% (RCyC)	BCR-ABL ^{SI} 1-10% și/sau Ph+ 1% - 35%	BCR-ABL ^{SI} > 10% și/sau Ph+ > 35%
12 luni	BCR-ABL ^{SI} ≤ 0,1% (RMM)	BCR-ABL ^{SI} 0,1-1%	BCR-ABL ^{SI} > 1% și/sau Ph+ > 0%
Dupa 12 luni, în orice moment	RMM sau mai bun	ACA/Ph- (-7 sau 7q-)	Pierderea RHC Pierderea RCyC Pierderea RMM confirmată în două teste consecutive dintre care unul ≥ 1%

RHC - Răspuns hematologic complet

RCyC - Răspuns citogenetic complet

RCyP - Răspuns citogenetic parțial

RMM - Răspuns molecular major

ACA - anomalii cromozomiale adiționale

SI - BCR-ABL pe Scala Internațională

Definirea răspunsului conform recomandărilor ELN 2013*1) la terapia de linia a doua în caz de eșec la imatinib:

Timp	Răspuns optim	Atenționare	Eșec
La diagnostic		Fără RHC Pierdere RHC la imatinib Lipsa RCy la prima linie de inhibitori de tirozin kinază Risc înalt	
3 luni	BCR-ABL ^{SI} ≤ 10% și/sau Ph+ < 65%	BCR-ABL ^{SI} >10% și/sau Ph+ 65-95%	Fără RHC sau Ph+ > 95% sau mutații noi
6 luni	BCR-ABL ^{SI} ≤ 10% și/sau Ph+ < 35% (RCyP)	BCR-ABL ^{SI} ≤ 10% și/sau Ph+ 35% - 65%	BCR-ABL ^{SI} > 10% și/sau Ph+ > 65% și/sau mutații noi
12 luni	BCR-ABL ^{SI} < 1% și/sau Ph+ 0 (RCyC)	BCR-ABL ^{SI} 1-10% și/sau Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{SI} > 10% și/sau Ph+ > 35% și/sau mutații noi
Dupa 12 luni, în orice moment	RMM sau mai bun	ACA/Ph- (-7 sau 7q-) sau BCR-ABL ^{SI} > 0,1%	Pierdere RHC sau a RCyC sau a RCyP Pierdere RMM confirmată în două teste consecutive dintre care unul

			≥ 1% Mutații noi ACA/Ph+
--	--	--	-----------------------------

RHC - Răspuns hematologic complet

RCyC - Răspuns citogenetic complet

RCyP - Răspuns citogenetic parțial

RMM - Răspuns molecular major

ACA - anomalii cromozomiale adiționale

SI - BCR-ABL pe Scala Internațională

IV. Contraindicații - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

V. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 175, cod (L01XE06) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 9 din același act normativ.

DCI NILOTINIB

I. Indicație

Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

II. Stadializarea afecțiunii

Fază cronică

- blaști < 15% în sânge periferic și în măduva hematopoietică

- bazofile < 20% în sânge periferic

- trombocite > 100 x 10⁹/l

Fază accelerată

- blaști ≥ 15% dar < 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică

- blaști plus promielocite ≥ 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică (având < 30% blaști)

- bazofile ≥ 20% în sânge periferic

- trombocite < 100 x 10⁹/l (fără legătură cu tratamentul)

Criză blastică

- blaști ≥ 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică, sau

- boală cu localizare extramedulară (alta decât splenomegalia)

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Diagnostic confirmat de Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- leucemie granulocitară cronică (LGC) recent diagnosticată, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică,

- LGC cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară care a inclus imatinib.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doze

Doza recomandată de Nilotinib este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),

- 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.

Ajustări sau modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei ca urmare a apariției manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de leucemia deja existentă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 ⁹ /l și /sau numărul de trombocite > 50 x 10 ⁹ /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 0,5 x 10 ⁹ /l și/ sau numărul de trombocite < 10 x 10 ⁹ /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 ⁹ /l și /sau numărul de trombocite > 20 x 10 ⁹ /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

*) NAN = numărul absolut de neutrofile

Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic, trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.

Creșteri ale valorilor lipazemiei: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice

trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Răspuns hematologic: la intervale de 2 săptămâni până în momentul obținerii și confirmării răspunsului hematologic complet apoi la intervale de 3 luni

Valori:

- Număr trombocite: $< 450 \times 10^9/l$
- Număr leucocite: $< 10 \times 10^9/l$
- Diferențial: lipsa granulocitelor imature și $< 5\%$ bazofile
- Splină nepalpabilă

Definiții ale Răspunsurilor Citogenetic și Molecular

- Complet: lipsa Ph+
- Parțial: Ph+ 1-35%
- Minor: Ph+ 36-65%
- Minim: Ph+ 66-95%
- Lipsă: Ph+ $> 95\%$

Răspunsul citogenetic complet este echivalent cu detectarea unui nivel $< 1\%$ BCR-ABL utilizând Scala Internațională

Răspuns molecular major: BCR-ABL $\leq 0,1\%$

Răspuns molecular profund (RM^{4.0}): BCR-ABL $\leq 0,01\%$

Răspuns molecular 4,5 (RM^{4.5}) BCR-ABL $\leq 0,0032\%$

Răspunsul molecular se evaluează la intervale de 3 luni;

Obiectivul tratamentului în LGC este obținerea răspunsului terapeutic optim conform recomandărilor ELN 2013.

Definiție răspuns optim:

- La 3 luni după diagnostic: BCR-ABL $\leq 10\%$ sau Ph+ $< 35\%$
- La 6 luni după diagnostic: BCR-ABL $< 1\%$, și/sau Ph + 0%
- La 12 luni după diagnostic: BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$,
- În orice moment ulterior: BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Eșec terapeutic
- Definiție eșec terapeutic conform ghidului ELN 2013:
 - la 3 luni după diagnostic: Fără RHC, și/sau Ph+ $> 95\%$
 - la 6 luni după diagnostic: BCR-ABL1 $> 10\%$, și/sau Ph + $> 35\%$
 - la 12 luni după diagnostic: BCR-ABL1 $> 1\%$, și/sau Ph + > 0
 - la 18 luni după diagnostic: pierderea RCC, pierderea confirmată a MMR*), apariția mutațiilor, anomalii clonale cromozomiale AAC/Ph +

*) măsurat prin 2 evaluări consecutive ale nivelului BCR-ABL

VII. Prescripitori

inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate
Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 176, cod (L01XE08) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 10 din același act normativ.

DCI EVEROLIMUS

INDICAȚII:

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:

- Pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenție terapeutică, dar care nu pot fi supuși

intervenției

- Prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0.5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT)
 - Creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale
 - Vârsta ≥ 1 an
2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:
- Pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată
 - Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.
3. Doze și mod de administrare:
- Doza inițială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m², concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului;
 - Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri: $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$
 - Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml;
 - Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate;
 - Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.
 - Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.
 - Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.
4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse
- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
 - Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.
5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului
- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.
 - Concentrațiile trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).
6. Monitorizarea răspunsului la tratament:
- Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus
 - Investigații imagistice (IRM):
 - La fiecare 3 luni în primul an de tratament;
 - la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm;
 - La 12 luni, începând cu al doilea an de tratament;
7. Criterii de întrerupere a tratamentului:
- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM)
 - Reacții adverse severe sau contraindicații
 - Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare
8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol
9. Prescriptori: Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie (adulți), cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate. Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.
- ## II. INDICAȚII: Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)
1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:
- Pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată.
 - Leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie. (Evidență de Categorie 1);

- Creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;
 - Evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;
2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:
- Pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomioliipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
 - Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.
3. Doze și mod de administrare:
- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
 - Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR. (Evidență de Categorie 1)
4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse
- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
 - Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.
5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului
- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomioliipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).
6. Monitorizarea răspunsului la tratament:
- Volumul Angiomioliipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
 - Investigații imagistice (CT sau RMN):
 - La fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
 - RMN este recomandat la 1-3 ani de la diagnosticul inițial;
 - Evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;
7. Criterii de întrerupere a tratamentului:
- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN)
 - Reacții adverse severe sau contraindicații
 - Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare
8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol
9. Prescriptori: Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.
- Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 177, cod (L01XE10) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 11 din același act normativ.

DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicație

Mielofibroza primară (cunoscută și sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), Mielofibroza secundară: mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

II. Criterii de diagnostic

Mielofibroza primară

Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008:

- Criterii majore (obligatorii):
 - Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
 - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloida
 - Prezența JAK2V617 sau a altor marker clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4)
 - Leucoeritroblastoză
 - Creșterea nivelului seric al LDH

- Anemie
- Splenomegalie palpabilă

Mielofibroza secundară post Policitemie Vera și post Trombocitemie Esențială

Conform IWG-MRT (Internațional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)

Post PV

Criterii necesare (obligatorii):

- Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)

Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4)

- Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive
- Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
- Splenomegalie evolutivă
- Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută

Post TE

Criterii necesare (obligatorii):

- Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)

Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5)

- Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal
- Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
- Splenomegalie evolutivă
- Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
- Valori crescute ale LDH

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Ruxolitinib este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți (> 18 ani) cu mielofibroză primară și secundară.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doze

Doza inițială

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este de 15 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100000/mm³ și 200000/mm³, și de 20 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200000/mm³. Există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50000/mm³ și <100000/mm³. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi, fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

Ajustările dozei

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate. Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm³ sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm³. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100000/mm³, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.

Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.

Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

Cu toate acestea, tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Se recomandă ca, la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceștia mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Hemograma completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, trebuie monitorizate la fiecare 2-4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor

clinice.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Sarcina și alăptarea.

După 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Dacă se menține o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei)

Eșec terapeutic, fără ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 178, cod (L01XE18) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 12 din același act normativ.

DCI BOSENTANUM

Introducere:

Sclerodermia (SSc) este o afecțiune reumatică rară asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Ulcerațiile digitale sunt o complicație frecventă a bolii afectând 35-60% dintre pacienți. 32% dintre pacienții cu SSc au ulcerații recurente sau persistente, 30% au ulcerații severe (cu evoluție spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulcerațiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncției endoteliale la pacienții cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare cunoscute și care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea vasculară și este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât și pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienții tratați cu bosentan (studiul RAPIDS -1 și studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulcerații digitale noi, mai puține ulcere digitale multiple. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentanului în ceea ce privește vindecarea ulcerelor digitale existente (reducerea timpului până la vindecare).

I. Criterii de includere

1. Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulațiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

CRITERIU	SUBCRITERIU	SCOR
Afectare cutanată	Edem al degetelor	2
	Sclerodactilie	4
Leziuni digitale prezente	Ulcerații digitale	2
	Cicatrici stelate	3
Telangiectazii	Prezente	2
Anomalii ale capilarelor patului unghial	La examenul capilaroscopic prezența megacapilarelor sau scăderea certă a densității anselor capilare, eventual cu	

	dezorganizarea arhitecturii rețelei capilare	2
Afectare pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puțin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstițială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacității vitale < 60% din valoarea prezisă	2
Fenomen Raynaud	prezent	3
Anticorpi specifici	Ac anti-centromer Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) Ac anti-ARN-polimerază III	3
Scor Total		Scor ≥ 9 = ScS

2. Prezența unui Ac antinuclear specific și capilaroscopia cu pattern specific sunt obligatorii pentru inițiere tratament.

3. Prezența ulcerărilor actuale sau cel puțin a un ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni) de cauza ischemică în condițiile unei bune compliance la terapia standard. Ulcerațiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puțin a stratului epidermic.

Cicatricile datorate ulcerărilor, istoricul de gangrene/amputație, ulcerățiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicații. Se recomandă utilizarea următoarelor definiții:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitalizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulcerății active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerății prin extruzionare material calcificat, ulcerățiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coartelor

4. Eșecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul și prevenția ulcerărilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecție Nifedipina) la doze maxime indicate sau tolerate de pacient.

II. Contraindicații.

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh
- Concentrații plasmatice inițiale ale aminotransferazelor hepatice (AST și/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului
- Utilizarea concomitentă a ciclosporinei
- Sarcină
- Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure

III. Schema terapeutică

Tratamentul cu Bosentan trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia. Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni.

IV. Monitorizarea eficacității

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulcerații digitale noi (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament
 - tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulcerațiilor dar un criteriu al eficacității constă în menținerea unei ulcerații vindecate timp de 12 săptămâni
- Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții:
- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud și ulcerații cu >50%
 - ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor : îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.)

V. Monitorizarea efectelor adverse

Valorile concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentrații plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentrațiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament și apoi la intervale de 4 luni.

SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII

Evaluarea ulcerațiilor

Mână dreaptă		Dimensiuni	Durere	Denudare	Cicatrice/ Detritus necrotic	Calcificări	Data apariției
	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						
Mână stângă	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						

*) Vor fi evaluate cu predilecție ulcerațiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerații prin extruziune material calcificat, ulcerațiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor

Evaluarea calității vieții

HAQ_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră obișnuite din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
<p>ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE</p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vă îmbrăcați singură, inclusiv să vă încheiați la șireturi? - Vă spălați pe cap? 				
<p>RIDICARE</p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vă ridicați de pe un scaun obișnuit? - Vă așezați sau să va ridicați din pat? 				
<p>MÂNCAT</p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tăiați carne? - Ridicați ceașca sau paharul plin la gură? - Deschideți o cutie nouă de lapte? 				
<p>MERS</p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vă plimbați în aer liber pe teren plat? - Urcați cinci trepte? 				

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Baston	Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, Cursor pentru fermoar, încălțător cu mâner lung)
Cadru ajutător pentru mers	Ustensile special adaptate
Cârje	Scaun special adaptat
Scaun cu rotile	Altul (specificați)

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Îmbrăcare	Mâncat
Ridicare	Mers

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
<p>IGIENA PERSONALĂ</p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vă spălați și să vă ștergeți pe corp? - faceți o baie în cadă? - va așezați și să ridicați capacul de pe WC? 				
<p>ÎNTINDERE</p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului? - vă aplecați să adunați haine de pe jos? 				

<p>APUCAREA UNOR OBIECTE</p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - deschideți portierele mașinii? - deschideți borcane deja desfăcute? - deschideți și să închideți robinetul? 				
<p>ACTIVITĂȚI</p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul? - Vă urcați și să coborâți din mașină? - Faceți diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinăritul? 				

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Colac de WC încălțat	Cadă de baie cu bară de sprijin
Dispozitiv/scaun special montat în cadă apucat	Dispozitive cu mâner lung pentru
Desfăcător de borcane (pentru borcane deja desfăcute)	Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp
Altul	

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Igiena personală	Apucarea și desfacerea unor obiecte
Întindere	Cumpărături și treburi gospodărești
Scale analog vizuale	
1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activitățile dumneavoastră?	
Nu interferă	limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulcerațiile cu activitățile dumneavoastră?
 Nu interferă limitare severă
 Data Semnătură pacient

Evaluare	Valoarea inițială	Data evaluării inițiale	Valoarea actuală
HAQ-DI			
VAS Raynaud			
VAS ulcerații			

Prescriptori
 Medici din specialitatea reumatologie

 Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 179, cod (CI01I) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 13 din același act normativ.

DCI TAFAMIDIS

Indicații:

tratatamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienți adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul I pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

Posologie și monitorizare:

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doze: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienții supuși unui transplant hepatic.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare, se recomandă prudență.

Grupe speciale de pacienți:

1. Copii și adolescenți: nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii și adolescenți.
2. Vârstnici: datele la pacienți vârstnici sunt foarte limitate; nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici (= 65 ani).
3. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis.

PRESCRIERE:

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienți adulți, într-o clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuiește bolnavul. Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 180, cod (C02KX02) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 14 din același act normativ.

DCI ROMIPLOSTINUM

CRITERII DE INCLUDERE

Romiplostim este considerat tratament de linia a doua la pacienții adulți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) splenectomizați, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline) precum și la pacienții adulți cu PTI la care splenectomia este contraindicată în cazul imposibilității practicării splenectomiei.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Insuficiența hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

DOZE

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială

Doza inițială de romiplostim este de 1 mg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

Calcularea dozei

Doza inițială sau dozele ulterioare:	$\text{Greutatea}^*) \text{ în kg} \times \text{Doza exprimată în mg/kg} = \text{Doza individuală a pacientului în exprimată mg}$
Volumul care trebuie administrat:	$\frac{\text{Doza în mg} \times 1 \text{ ml}}{500 \text{ mg}} = \text{Cantitatea în ml ce trebuie injectată}$
Exemplu:	<p>Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 mg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 mg/kg = 75 mg Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = $\frac{75 \text{ mg} \times 1 \text{ ml}}{500 \text{ mg}} = 0,15 \text{ ml}$</p>
*) La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 mg/kg (vezi tabelul de mai jos).	

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 mg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 mg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor (x 10 ⁹ /l)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 mg/kg
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 mg/kg
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10 ⁹ /l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 mg/kg

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10⁹/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10⁹/l) și întreruperea tratamentului (400 x 10⁹/l), conform raționamentului clinic.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 mg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).
2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică
4. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
5. necomplianța pacientului

PRESCRIPTORI: medicii din specialitatea hematologie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maxim 10 zile de către medicul prescriptor.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 181, cod (B02BX04) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 15 din același act normativ.

DCI SAPROPTERINUM

Criterii de includere:

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienți adulți, adolescent și copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.

TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatiche de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecțiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

FCU

Doza de inițiere a tratamentului cu sapropterina la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg /zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

Deficitul de BH4

Doza de inițiere a tratamentului la pacienții adulți, adolescenți și copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg și zi.

Ajustarea dozei

Doza zilnică calculată pe baza greutății corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de inițiere recomandată și săptămânal timp de peste o luna la fiecare ajustare a dozei

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere $\geq 30\%$ a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi.

evaluări clinice regulate (monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

Criterii de excludere

non-responsivi

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Prescriptori: medici din specialitatea pediatrie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea programului, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182, cod (A16AX07) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 16 din același act normativ.

DCI PLERIXAFOR

Indicație

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții cu limfom și mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza recomandată de plerixafor este de 0,24 mg/kg și zi. Trebuie administrată prin injecție subcutanată cu 6-11 ore înainte de inițierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutății corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depășească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2-4 (și până la 7) zile consecutive

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

● Efecte hematologice

- Hiperleucocitoză

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienții cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste $50 \times 10^9/l$ trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

- Trombocitopenie

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toți pacienții tratați și supuși aferezei.

● Reacții alergice

Plerixafor a fost mai puțin frecvent asociat cu potențiale reacții sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacție periorbitală, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- Reacții vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- Splenomegalie

Possibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariției foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi și/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrității splinei.

- Sodiu

Mozobil conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

Criterii de excludere din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Prescriptori: medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 183, cod (A16AX07) a fost introdus de pct. 3 al art. I din ORDINUL nr. 773 din 30 iunie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 489 din 1 iulie 2014, având conținutul prevăzut în anexa 17 din același act normativ.

DCI SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie combinată, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie. I

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Saxagliptina nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Retratament. decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 184, cod (A10BH03) a fost introdus de pct. 22 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut în anexa 21 din același act normativ.

DCI DAPAGLIFOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulina, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemice menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală. Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ sau $\text{RFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 mp}$, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiența hepatică. Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 185, cod (A10BX09) a fost introdus de pct. 22 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut în anexa 22 din același act normativ.

DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM+METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combi-nația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- La pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree-terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ (tiazolindionă)- terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combi-nația (sitagliptina+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combi-nația (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combi-nația (sitagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescrip-tori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 186, cod (A10BD07) a fost introdus de pct. 22 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut în anexa 23 din același act normativ.

DCI COMBI-NAȚII (SAXAGLIPTINUM+METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combi-nația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

Doza din combinația (saxagliptina+metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combi-nația (saxagliptina+metformin) nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau

medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescripitori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 187, cod (A10BD10) a fost introdus de pct. 22 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut în anexa 24 din același act normativ.

DCI INDACATEROLUM

1. Definiție

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

1. Indicații:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

2. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b. Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele țuguite
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

3. Inițierea tratamentului și doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu beta2 adrenergice și antimuscarinice cu durata foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienții cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

4. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

5. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate

- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariția efectelor sistemice.
- Apariția efectelor cardiovasculare: creșterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT
- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacții cardiovasculare
- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat.

6. Prescriptori

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 188, cod (R03AC18) a fost introdus de pct. 22 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut în anexa 25 din același act normativ.

DCI GLICOPIRONIUM

I. Definiție

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

II. Indicații:

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

III. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b. Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele țuguite
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

IV. Inițierea tratamentului și doze

Glicopironiū este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiū este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu glicopironiū, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi,

utilizând inhalatorul.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

VI. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

VII. Prescriptori

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicina internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 189, cod (R03BB06) a fost introdus de pct. 22 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut în anexa 26 din același act normativ.

DCI METOXYPOLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA

Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuși dializei dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în același timp riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

Doze

1. Doza inițială

a. la pacienții în faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecție unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni în injecție unică intravenoasă sau subcutanat

b. la pacienții dializați 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecție unică intravenoasă sau subcutanat

Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă, dar nu mai frecvent de o dată pe lună:

a. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;

c. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE (agenți de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb țintă, doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanat o dată pe lună. La pacienții tratați o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni.

Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL. Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

d. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

e. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hipogenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10⁹/L) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoietin beta.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 190, cod (B03XA03) a fost introdus de pct. 22 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut în anexa 27 din același act normativ.

DCI EPOETINUM ZETA

Indicații

1. Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuși dializei, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în același timp, riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

Doze

Doza inițială

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializați și la cei predializați, și de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializați peritoneal.

Ajustarea dozei inițiale

Se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

1. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
2. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 50%;
3. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depășească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Doza de întreținere

După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 și 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializați.

Pentru bolnavii dializați peritoneal, doza recomandată este între 25 și 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Pentru bolnavii predializați, doza maximă nu trebuie să depășească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000UI) o dată la 2 săptămâni.

Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL.

Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocanți anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 191, cod (B03XA03) a fost introdus de pct. 22 al art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, având conținutul prevăzut în anexa 28 din același act normativ.

DCI: DOLUTEGRAVIRUM

I. Definiția afecțiunii

Infecția HIV/SIDA este o infecție cu virusul imunodeficienței umane, cronică, progresivă, care afectează și elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluția este spre deces prin boli infecțioase cu germeni oportuniști. Evoluția bolii greafată de infecțiile secundare reprezintă o presiune

permanentă asupra sistemului de sănătate.

II. Stadializarea afecțiunii

Conform definiției CDC revizuite în 2003, infecția HIV/SIDA recunoaște:

- stadiul I, când limfocitele CD4 sunt > 500/ml sau procentual $\geq 29\%$ și nu sunt manifestări clinice;
- stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 și 499/ml sau procentual între 14 și 28%;
- stadiul III, când limfocitele CD4 < 200/ml sau < 14% din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii.

Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecția cronică progresivă într-o infecție cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidități.

În acest sens, în prezent se folosește o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral și să prevină apariția rezistenței - asociere și secvențiere conform ghidurilor naționale și internaționale.

Dolutegravir aparține unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în țară.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.):

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, infectați cu HIV-1, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;
- naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;
- experimentați la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază și fără rezistență documentată la această clasă.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți 12-18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la această categorie de pacienți infectați cu HIV-1 și expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi.

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravirum în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică

Dolutegravirum este metabolizat și eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilității sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb și de fază III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza recomandată de dolutegravirum este de 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru pacienții infectați cu HIV-1.

Modificarea dozelor:

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustați (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r;) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum.

Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitorii de protează bustați nu se face în doză de 50 mg/zi.

Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doză de 50 mg/zi.

Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacțiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale și nu numai.

Durata tratamentului ARV este pe toată durata vieții, în condițiile în care se menține supresia virală ca urmare a eficienței schemei și a complianței pacientului.

În condițiile apariției eșecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistență și conform ghidurilor în vigoare.

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni posibilitatea apariției sindromului de reconstrucție imună sau a reacțiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

- creatinina serică și enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP
- de verificat după 2 săptămâni de la inițierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situații nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acționa conform practicii locale și RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici și virusologici:

- HIV-RNA, CD4;
- la 6 luni de la inițierea schemei de tratament care conține și dolutegravirum.

Obținerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9-12 luni de la inițierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului național.

VI. Criterii de excludere din tratament

- pacienții cu hipersensibilizare cunoscută la substanța de bază sau la excipienți;
- concomitența unei suferințe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;
- pacienții cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

VII. Reluare tratament (condiții)

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

- nu a fost anterior oprit pentru alergii și/sau hipersensibilizare;
- testele de rezistență nu documentează mutații specifice care să crească FC (fold change).

VIII. Prescriptori

Medicii specialiști în boli infecțioase din centrele regionale HIV și din spitalele de boli infecțioase din țară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

, cu modificările și completările ulterioare.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 192, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM a fost introdus de pct. 2 al art. I din ORDINUL nr. 1.317 din 21 octombrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 797 din 27 octombrie 2015.

DCI: OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM

I. Pacienții cu fibroză hepatică severă: F4 - Cirozele hepatice HCV compensate (Child A)

1. Genotipul 1b

a) Pacienți fără tratament antiviral anterior (pacienți «naivi»)

A. Criterii de includere:

- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:

- Puncție biopsie hepatică (PBH) sau
- Fibromax

- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.);

- transaminazele serice (ALT, AST), indiferent de valoare;

- hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: insuficiența renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

- albumina serică;

- bilirubina;

- INR;

- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

- ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/sau IRM.);

- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;

- Documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5-6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);
- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.
- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

- răspuns viral la tratament: ARN VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abinență de cel puțin 3 luni;
- la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
 - substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimizidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;
 - inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);
 - inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;
 - inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
- Medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

b) Pacienții cu tratament antiviral anterior standard (Interferon Pegilat alfa 2a sau alfa 2b plus Ribavirină) -Pacienți «experimentați» cu fibroză severă - F4 - Ciroze hepatice compensate (Child A)

A. Criterii de includere:

- Pacienții care au făcut tratament anterior cu Interferon pegilat + Ribavirină și care au avut:
 - lipsa de răspuns primar (tratament întrerupt la 3 luni datorită scăderii cu mai puțin de 2 log₁₀ a ARN VHC);
 - răspuns parțial ARN VHC detectabil la 6 luni de la începerea tratamentului);
 - pierderea răspunsului viral (pozitivarea ARN VHC în cursul tratamentului «breakthrough») și
 - recăderea (pozitivarea ARN VHC după ce s-a obținut răspunsul viral sau viral susținut.
- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
 - Puncție biopsie hepatică (PBH) sau
 - Fibromax;
- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare;
- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;
- hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);
- creatinina serică: insuficiența renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă.
- albumina serică;

- bilirubina;
- INR;
- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de înfirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;
- ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/sau IRM);
- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă
- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5-6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

- în prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);
- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.
- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abținere de cel puțin 3 luni;
- la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
 - substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimizidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;
 - inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);
 - inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;
 - inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;
- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

c) Coinfecția VHC + VHB (virusul hepatitei B)

A. Criterii de includere:

- pacienții cu fibroză severă F4 (ciroza hepatică) care au dublă infecție virală și VHC este virusul replicativ;
- infecția cu VHB să fie controlată de tratament sau să nu necesite tratament HBV (DNA < 2.000U/ml);
- fibroză F4 (Metavir) determinată prin:
 - puncție biopsie hepatică (PBH) sau
 - Fibromax;
- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare;
- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;
- hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub

tratament);

- creatinina serică: insuficiența renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;
- albumina serică;
- bilirubina;
- INR;
- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de înfirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;
- ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și sau IRM);
- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;
- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5-6 puncte): lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS.

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

- în prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);
- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.
- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou viremia cantitativă.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componenta etanolică, dacă pacientul nu este în abinență de cel puțin 3 luni;
- la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
 - substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimizidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;
 - inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);
 - inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;
 - inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;
- medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

d) Tratamentul coinfecției VHC-HIV

A. Criterii de includere:

- pacienții cu fibroză severă F4 (ciroză hepatică) care au dublă infecție virală VHC și HIV;
- fibroză F4 (Metavir) determinată prin:
 - puncție biopsie hepatică (PBH) sau
 - Fibromax;
- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare;

- HIV RNA < 50 copii/ml sub terapie ARV de minimum 3 luni și compatibilă ca interacțiuni medicamentoase;
- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;
- hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renunțarea la Ribavirina (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: Insuficiență renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;
- albumina serică;
- bilirubina;
- INR;
- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;
- ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și sau IRM);
- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;
- test de droguri negative - urină sau ser;
- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5-6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

Durata tratamentului: 12 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului:

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);
- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.
- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

- răspuns viral la tratament: ARN_VHC- nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

- pacienții infectați concomitent cu HIV fără tratament antiretroviral de supresie;
- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abstenență de cel puțin 3 luni;
- la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
 - substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimizidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
 - inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)
 - inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
 - inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Atenționări speciale

- Medicamente contraindicate în ARV în asociere cu (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) + Dasabuvirum + Ribavirina: Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Tipranavir, Telzir, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, DDI;
- La administrarea IP- Atazanavir sau Darunavir nu se va mai asocia ritonavir.
- Expunerea la raltegravir crește semnificativ (de 2 ori).

- Expunerea la rilpivirină crește semnificativ (de 3 ori).
- Verificarea întregii asocieri de medicamentoase în ceea ce privește interacțiunile

G. Prescriptori

Medici din specialitatea boli infecțioase din centrele regionale HIV: București (Institutul Matei Balș și Spitalul Victor Babeș), Brașov, Cluj, Craiova, Constanța, Iași, Târgu Mureș, Timișoara

2. Genotipul 1a (și eventual cazurile sporadice de genotip 4)

Pentru genotipul 1a se păstrează toate prevederile genotipului 1b, cu excepția duratei de administrare a schemei terapeutice (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienții sub sau, respectiv, peste 75 kg), dar durata tratamentului este de 24 de săptămâni.

Pentru genotipul 4 se păstrează prevederile genotipului 1b, cu excepția tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienții sub sau, respectiv, peste 75 kg) cu durata tratamentului de 24 de săptămâni.

Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 24 săptămâni. Răspunsul viral susținut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

II. Pacienți cu recurență postransplant hepatic

1. Genotip 1

A. Criterii de includere:

- pacienți transplantați cu genotipul 1(1b sau 1a) cu viremie detectabilă;
- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 600 până la 800 mg/zi.

Durata tratamentului: 24 săptămâni

C. Monitorizarea tratamentului

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);
- Monitorizarea tratamentului se va face în colaborare cu medicii din Centrul de transplant (unde pacientul este luat în evidență) pentru asigurarea imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

- În săptămâna a 24-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.

- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

- răspuns viral la tratament: ARN_VHC- nedetectabil la sfârșitul tratamentului;

- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 24 săptămâni de la terminarea tratamentului

Tratament fără obținerea rezultatului medical:

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 24 săptămâni după terminarea tratamentului

E. Contraindicații:

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);

- cirozele hepatice cu noduli displazici;

- cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abinență de cel puțin 3 luni (gama GT, Hemograma);

- la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

● substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimizidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

● inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)

● inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

● inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele în care s-a efectuat transplantul hepatic.

2. Cazuri sporadice de genotip 4

Se păstrează prevederile genotipului 1, cu excepția tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente + Ribavirina 600 mg/zi până la 800 mg/zi) cu durata tratamentului de 12 săptămâni (genotip 4 fără ciroză) sau 24 de săptămâni (genotip 4 cu ciroză compensată).

Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 12 săptămâni sau 24 săptămâni. Răspunsul viral susținut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

III. Pacienții Genotipul 1 cu fibroză avansată (F3) și contraindicații la interferon

1. Genotipul 1b

A. Criterii de includere:

- pacienți cu hepatită cronică HCV (naivi sau experimentați) care prezintă afecțiuni ce contraindică tratamentul antiviral care conține interferon:

- depresie severă necontrolată medicamentos, bolnavi cu psihoze sau epilepsie aflați sub tratament (diagnostice atestate de medici specialiști psihiatri);
- boli autoimune: poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sd. Sjogren, dermatomiozita, polimiozita, vasculite simptomatice;
- diabetul zaharat tip I dezechilibrat (documentat de specialist cu Hb glicată constant crescută: 2 determinări în ultimul an > 8%);

- fibroza F3 (Metavir) determinată prin:

- puncție biopsie hepatică (PBH) sau
- Fibromax

- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml);

- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;

- hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renunțarea la Ribavirina (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: insuficiența renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

- alfa-fetoproteina: pentru valori în afara limitelor normale, de înfirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

- ecografia abdominală;

- test de sarcină negativ pentru femeile la vârstă fertile.

Lit. A a pct. 1 al secț. III a fost modificată de RECTIFICAREA nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicată în MONITORUL OFICIAL nr. 850 din 16 noiembrie 2015.

B. Tratament

Posologie: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente.

Durata tratamentului: 12 săptămâni.

C. Monitorizarea tratamentului:

- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.

- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu: ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului;

- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Tratament fără obținerea rezultatului medical

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.

E. Contraindicații:

- la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

● substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimizidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

- inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);
 - inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;
 - inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;
- medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

F. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie și boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara

2. Genotipul 1a

La pacienții cu fibroză avansată (F3) Genotip 1a durata tratamentului este tot de 12 săptămâni la schema terapeutică se adaugă Ribavirina (1.000 mg la sub 75 kg sau 1.200 mg la cei peste 75 kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral ca și la Genotipul 1b.

3. Genotipul 4

La pacienții cu fibroză avansată (F3) Genotip 4 durata tratamentului este de 12 săptămâni, iar schema terapeutică este: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 comprimate dimineța cu alimente + Ribavirina (1.000 mg la sub 75 kg sau 1.200 mg la cei peste 75 kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral, precum la Genotipul 1b.

 Protocolul terapeutic corespunzător poziției 193: DCI Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum a fost introdus de pct. 11 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

1. Indicații:

Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului
 Această indicație se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Criterii de includere:

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere

3. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);
- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;
- pacienți cu insuficiență hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puțin 2 ori decât limita normală;
- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;
- copii și adolescenți;
- sarcina și alăptarea;
- leziuni sau afecțiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulceratii gastrointestinale curente sau recente, prezența unei formațiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei vertebrale, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masa moleculară mică, derivați heparinici, anticoagulante orale, cu excepția cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial;
- tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;
- proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;
- administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);
- administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.

4. Tratament:

Doze:

Doza recomandată este de 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1-4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

Durata tratamentului: 10 zile

Se diminuează dozele la 75 mg, administrate la 1-4 ore de la finalizarea operației, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

- pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/min.);
- pacienți cu vârsta de peste 75 ani;
- pacienți ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.

Monitorizarea tratamentului:

- evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ș.a.);
- se vor urmări cu atenție eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei și hematocritului).

5. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie și implicit scăderea hemoglobinei

6. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie

Protocolul terapeutic corespunzător poziției 194 cod (B01AE07) DCI: Dabigatranum extexilatam a fost introdus de pct. 12 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: APIXABANUM

1. Indicații

Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie (protezare) a genunchiului.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Criterii de includere

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul dintre criteriile de excludere.

3. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă. Pacienți cu intoleranță la galactoză, deficit de lactoză sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinina < 15 ml/min.);
- insuficiență hepatică severă, cu ALT/AST > de 2 ori peste valorile normale sau bilirubină totală >1,5 ori peste valorile normale;
- pacienți cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic;
- sângerare activă, semnificativă clinic;
- leziune sau afecțiune, dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru o sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența tumorilor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei vertebrale sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intravasculare sau intracerebrale;
- tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină), derivate de heparină (fondaparinum), anticoagulante orale (warfarina, rivaroxaban, dabigatran etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial;
- pacienți cu proteze valvulare cardiace;
- pacienți ce trebuie să suporte o intervenție chirurgicală, aflați sub tratament cu Eluquis, la aceștia se întrerupe tratamentul cu 24-48 de ore înainte și se reia după intervenție, atunci când a fost stabilită o hemostază adecvată;
- tratament medicamentos cu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol și inhibitorii proteazei HIV (ritonavir);
- asociere cu medicamente ce pot da sângerări grave: medicamente trombolitice, antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, tienopiridine (clopidogrel), dipiridamol, dextran și sulfpirazonă;
- copii și adolescenți, sub 18 ani;
- sarcina și alăptare.

4. Tratament

Doze:

Doza recomandată este de 2,5 mg administrate de 2 ori pe zi. Prima doză trebuie administrată la 12-24 ore după intervenția chirurgicală. Reducerea acestui dozaj se practică la pacienții cu:

- vârsta peste 80 de ani;
- greutatea corporală mai mică de 60 kg;
- creatinină serică mai mare de 1,5 mg/dL.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului este de la 10 până la 14 zile.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea clearance-ului la creatinină când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase s.a.)

5. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie severă. În caz de supradozaj se întrerupe administrarea medicamentului și se practică tratament cu plasmă proaspătă congelată, cărbune activat, hemostază chirurgicală în ultimă instanță.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 195 cod (B01A702) DCI: Apixabanum a fost introdus de pct. 13 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI BEDAQUILINUM

1. Indicații terapeutice:

În asociere cu cel puțin alte trei medicamente antituberculoase care nu au fost folosite anterior sau cu sensibilitate dovedită, pentru tratamentul pacienților cu:

- tuberculoza pulmonară MDR (multidrog rezistență = rezistență asociată la izoniazidă și rifampicină), atunci când un tratament eficient nu poate fi astfel alcătuit din motive de rezistență sau tolerabilitate.

2. Diagnostic:

Pacienții diagnosticați cu tuberculoză MDR pe baza rezultatului la antibiogramă extinsă, efectuată din culturi crescute pe medii solide Lowenstein Jensen sau lichide (MGIT960 sau Versatrek), conform criteriilor stabilite de Programul național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei din România:

3. Criterii de includere:

1. caz nou/retratament de tuberculoză la care antibiograma din cultura inițială arată rezistențe de tipul de mai sus (cel puțin la izoniazidă și rifampicină);

2. orice caz de TB MDR care dezvoltă pe parcursul tratamentului reacții adverse, toleranță dificilă, adiționare de rezistențe astfel încât schema inițială să nu mai fie eficientă.

4. Criterii de excludere:

1. refuzul pacientului de a urma tratamentul cu bedaquilină după consiliere și informare adecvată despre beneficiile și riscurile tratamentului;

2. risc crescut de complicații cardiace (modificări pe electrocardiogramă de tip prelungire interval QTc peste 500 ms, istoric personal și/sau familial de aritmii severe cardiace, boala cardiacă ischemică severă);

3. tratament anterior cu bedaquilinum.

5. Tratament:

Doze: Tratamentul cu Bedaquilinum se inițiază în doze de 400 mg (4 comprimate de 100 mg) p.o. o dată pe zi în primele 14 zile, apoi 200 mg pe zi (2 comprimate de 100 mg) p.o. în doză unică de trei ori pe săptămână, în zile alternative, timp de 22 săptămâni.

Durata: Tratamentul se administrează pe durată de 24 de săptămâni.

Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea eficienței tratamentului se face conform recomandărilor Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei pe criterii bacteriologice, clinice, radiologice.

Monitorizarea reacțiilor adverse se face prin:

- teste hepatice (TGO, TGP) - lunar pe perioada administrării tratamentului;

- electrocardiograma se efectuează la începutul tratamentului, apoi la 2, 12 și 24 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Oprirea tratamentului cu Bedaquilinum

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bedaquilinum, contrar indicației medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bedaquilinum în cazul oricărui eveniment advers sever atribuit bedaquilinei, apărut pe parcursul medicației.

Oprirea anticipată a tratamentului cu bedaquilinum va face pacientul neeligibil pentru orice altă inițiere ulterioară a produsului, existând riscul de dezvoltare a rezistenței tulpinii de m tuberculosis la bedaquilinum.

6. Contraindicații

Absolute:

1. Hipersensibilitate sau alergie severă la bedaquilinum;

2. Copii sau persoane sub 18 ani, pentru care nu există studii de siguranță terapeutică;
3. Femei însărcinate și care alăptează deoarece pot exista riscuri de afectare a fătului/sugarului.

Relative:

Se va evalua cu atenție beneficiul asocierii bedaquilinei la pacienții peste 65 ani, la pacienți cu afecțiuni hepatice sau renale sau asociere de infecție HIV/SIDA, întrucât la aceste categorii nu există studii de eficiență/siguranță

7. Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris numai de către cele două Comisii MDR (de tuberculoză multidrog-rezistentă) din cadrul Institutului de Pneumoftiziologie "Prof. Dr. Marius Nasta" și Spitalului de Pneumoftiziologie Bisericani - județul Neamț după discutarea cazurilor eligibile în cadrul ședințelor periodice ale acestora; cele două comisii MDR sunt desemnate de Programul național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei pentru analiza cazurilor de multidrog rezistență.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 196 cod (J04AK05); DCI: Bedaquilinum a fost introdus de pct. 14 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI Brentuximab vedotin

1. Indicații terapeutice

1. Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:

- după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
- după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

2. Tratamentul pacienților adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.

2. Diagnostic

1. Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodurilor limfatici.

În Limfomul Hodgkin clasic, prezența celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.

Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice:

1. computer tomografie a gâtului, toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
2. tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET), pentru stadializare și evaluarea răspunsului;
3. datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
4. hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei, sunt obligatorii;
5. testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
6. stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
7. testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;

8. chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.

2. Diagnosticul LACMs trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

3. Criterii de includere:

1. Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar, după TCSA (transplant de celule stem autologe) sau după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

2. Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs).

4. Criterii de excludere:

1. pacienții cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP);
2. pacienții care prezintă dureri abdominale noi sau agravate (care pot fi sugestive pentru pancreatita acută);
3. pacienții care prezintă simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee);

4. pacienții care prezintă infecții grave și oportuniste;
5. pacienții cu sindrom de liză tumorală (SLT);
6. pacienții cu neuropatie periferică predominant senzorială și neuropatie motorie periferică;
7. pacienții cu anemie grad 3 sau 4, trombocitopenie, neutropenie prelungită de grad 3 sau 4 (timp de cel puțin o săptămână);
8. pacienții cu neutropenie febrilă - febră de etiologie necunoscută, fără infecție documentată clinic sau microbiologic, cu o valoare absolută a numărului neutrofilelor $< 1,0 \times 10^9/l$, febră = $38,5^\circ C$;
9. pacienții cu Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET);
10. pacienții care au prezentat creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST);
11. pacienții cu hiperglicemie, cu indice de masă corporală (IMC) ridicat, cu sau fără antecedente de diabet zaharat;
12. pacienții care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
13. pacienții care urmează tratament concomitent cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp);
14. pacienții care urmează tratament concomitent cu rifampicină (inductor enzimatic puternic al CYP3A4);
15. Pacienții care iau bleomicină;
16. contraindicații la Brentuximab vedotin;
17. Alergie sau intoleranță la Brentuximab vedotin

5. Tratament:

Doze

1. Doza inițială recomandată de Brentuximab vedotin

- a) Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
- b) Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
- c) Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.
- d) Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

2. Ajustări ale dozei

a) Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:

- a.1. se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< LIN -1.500/mm^3$; $< LIN -1,5 \times 10^9/l$) sau grad 2 ($< 1.500 -1000/mm^3$; $< 1,5 -1,0 \times 10^9/l$);
- a.2. se întrerupe doza până când toxicitatea devine = grad 2 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 -500/mm^3$; $< 1,0-0,5 \times 10^9/l$) sau 4 ($< 500/mm^3$; $< 0,5 \times 10^9/l$).
- b. Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
 - b.1. se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
 - b.2. se întrerupe doza până când toxicitatea \leq grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);
 - b.3. se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

Monitorizarea tratamentului

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală.

Oprirea tratamentului cu Brentuximab vedotin

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute sau progresie în boală (lipsă răspuns);
- c) întreruperea definitivă dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

6. Contraindicații

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;
- administrarea concomitentă de bleomicină și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

7. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală cu aprobarea Comisiei de experți CNAS pentru implementarea Programului național de oncologie - subcomisia de hematologie.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L01XC12); DCI: Brentuximab vedotin a fost introdus de pct. 15 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: PAZOPANIB

I. Indicații:

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi, aflat în stadiu avansat, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- a) sarcom de țesuturi moi (subtipuri selectate), aflat în stadiu avansat;
- b) tratament anterior chimioterapic pentru această indicație sau dovada progresiei în decurs de 12 luni după terapie (neo) adjuvantă;
- c) vârstă > 18 ani;
- d) absența metastazelor cerebrale;
- e) hemoglobină ≥ 9 g/dl;
- f) număr absolut neutrofile $\geq 1.500/\text{mmc}$;
- g) număr de trombocite $\geq 100.000/\text{mmc}$;
- h) bilirubina $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN);
- i) AST și ALT $\leq 2,5$ x LSVN;
- j) clearance creatinină ≥ 30 ml/min sau concentrația plasmatică a creatininei $\leq 1,5$ mg/dl;
- k) valori normale ale TA ($< 150/90$ mmHg);
- l) interval QTc normal (< 480 ms);
- m) FE(vs) normală.

III. Criterii de excludere:

- a) liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcomele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (dermatofibrosarcoma protuberans), sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului;
- b) infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni;
- c) ICC clasa III-IV NYHA;
- d) tulburări gastrointestinale severe;
- e) tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici sau agenți anti-VEGF;
- f) sarcină;
- g) insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT).

IV. Tratament

Doza: 800 mg/zi p.o. (2 comprimate filmate de 400 mg x 1/zi)

Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
- b) criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- c) apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/ sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d) apariția pneumonitei interstițiale;
- e) apariția ICC;
- f) apariția QTc prelungit;
- g) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- h) creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste $2,5$ x LSVN.

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatiche, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor, izolate ale ALT.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic

V. Monitorizarea tratamentului: se va monitoriza imagistic progresia bolii la 3 luni, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc). Testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 și 9 după inițierea tratamentului. Ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3-a și luna a 4-a, precum și în situațiile în care există indicații clinice.

VI. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 198 cod (L01XE11); DCI: Pazopanib a fost introdus de pct. 16 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: CRIZOTINIBUM

I. Indicații

Tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)

II. Criterii de includere

- diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată;
- vârsta peste 18 ani;
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
 - Hb \geq 9 g/dl, leucocite \geq 3.000/mmc, neutrofile \geq 1500/mmc, trombocite \geq 100.000 mmc;
 - probe hepatice: bilirubină totală \leq 1,5 ori valoarea-limită superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfatază alcalină $<$ 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfatază alcalină $<$ 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice;
 - probe renale: clearance al creatininei $>$ 30 ml/min (sau echivalent de creatinină serică).

III. Criterii de excludere

- insuficiență hepatică severă;
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

IV. Tratament

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză)

Reducerea dozei se impune pentru toxicitățile hematologice și nonhematologice. Se pot utiliza două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi

V. Monitorizarea tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) și biochimice, o dată la 3 luni.
- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestice, clinic, prin ECG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

VI. Întreruperea tratamentului

- insuficiență hepatică severă;
- prelungirea intervalului QTc de gradul 4;
- pneumonită;
- creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale;
- a doua recidivă de grad 3-4 pentru toxicitatea hematologică

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 199 cod (L01XE16); DCI: Crizotinibum a fost introdus de pct. 17 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: DABRAFENIBUM

I. Indicații:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- melanom malign avansat local și/sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezenta);
- evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală;
- funcție hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

- metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic);
- pacienți în curs de radioterapie sau la mai puțin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia;
- sindrom de alungire a intervalului QT;
- interval QT mai mare de 480 msec. (ECG);
- sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Dabrafenib;
- anomalii funcționale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze cardiace;
- pacientă însărcinată sau care alăptează;
- alergii la excipienții Dabrafenib

IV. Tratament

Evaluare preterapeutică:

- hemoleucogramă cu formulă, biochimie, ionogramă (sodemie, potasemie, cloremie, calcemie, magnezemie), ECG (QTc);
- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV (CT de regiune toracică nativ + substanță de contrast și CT abdomen nativ + substanță de contrast).

Doze

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- prima reducere 100 mg de două ori pe zi;
- a doua reducere 75 mg de două ori pe zi;
- a treia reducere 50 mg de două ori pe zi.

Modificarea dozei în funcție de gradul oricărui eveniment adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0-1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

Oprii permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0-1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă, ionogramă (sodemie, potasemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfatază alcalină înainte fiecărui ciclu lunar de tratament;
- ECG (QTc) (după primele 12 săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni);
- consult dermatologic în săptămâna 8 de tratament (pentru depistarea unui nou melanom sau al altor forme de cancer cutanat) și ulterior control din 12 în 12 săptămâni;
- examen imagistic la 6 luni - CT de regiune toracică nativ + substanță de contrast și CT abdomen nativ + substanță de contrast

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- decesul pacientului;
- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice);
- toxicități inacceptabile

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 200 cod (L01XE23); DCI: Dabrafenibum a fost introdus de pct. 18 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI: ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

În asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme chimioterapeutice pe bază de docetaxel

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- tratament anterior cu docetaxel pentru această indicație;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel, definită astfel:
 - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - boală progresivă evidentă imagistic la nivelul țesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creșterii PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcții medulară hematopoietică, hepatică și renală adecvate, inclusiv nivel de minimum 3 g/dl pentru albumină serică

III. Criterii de excludere

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (patru comprimate de 250 mg).

- Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- O doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv.
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

La fiecare 2 săptămâni:

- transaminazele serice - în primele 3 luni de tratament

Lunar:

- transaminaze serice (începând cu luna 4);
- tensiunea arterială;
- potasemia serică (ionogramă serică);

- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid);

- glicemia serică

La fiecare 3 luni:

- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);

- PSA;

- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)

La fiecare 6 luni:

- Scintigrafie osoasă

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

- Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

• apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase, la scintigrafia efectuată la 6 luni de la inițierea tratamentului cu abirateronum;

• progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

- Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF, etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

- Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate;

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 201 cod (L02BX03); DCI: Abirateronum a fost introdus de pct. 19 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

DCI OMALIZUMABUM

Indicații terapeutice:

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat.

Diagnostic:

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului (posibil în antecedente) prin simptome astmatice și minim unul dintre:

1. creșterea VEMS postbronhodilatator (20-30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% și minimum 200 mL (ideal 400 mL);

2. variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;

3. hiperreactivitate bronșică la metacolină (PC20 < 8 mg/mL)

Criterii de includere:

1. vârsta peste 18 ani (pentru 12-18 ani recomandările sunt similare; pentru 6-11 ani - protocol pediatrie; nu este indicat sub 6 ani);

2. diagnostic de astm documentat de minimum 1 an;

3. alergie IgE mediată confirmată prin istoric (consult alergologic) și una din (inclusiv în antecedente):

a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;

b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);

4. management al astmului optimizat într-un centru de referință în astm sever cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză de minimum 1.000 mcg fluticazonă propionat sau echivalent*1) în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie și aderență la tratament);

*1) Beclometazonă dipropionat CFC/HFA non-fină 2.000 mcg, Budesonid 1.600 mcg (1.320 mcg ex-valvă), Beclometazonă dipropionat HFA ultra-fină 1.000 mg, Mometazonă furoat 800 mcg, Ciclesonid 640 mcg.

- b) asociere cu sau eșec documentat al asocierii cu antileucotrienă sau teofilină retard;
 - c) excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangeită granulomatoasă eozinofilică - sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC etc.);
 - d) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
5. lipsa de control al astmului definită printr-una din (în condițiile îndeplinirii criteriului 4.a. de mai sus):
- a) tratament cronic cu corticosteroid oral (echivalent prednison 10 mg/zi sau mai mult timp de minimum 6 luni);
 - b) minimum 4 exacerbări severe în ultimul an care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minimum 4 zile fiecare, documentate prin spitalizare continuă sau de zi sau prezentare la UPU/cameră de gardă

Criterii de excludere:

- 1. intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți;
- 2. fumător activ sau ex-fumător de mai puțin de 3 luni;
- 3. o boală alternativă (vezi 4.c.);
- 4. infecție respiratorie recentă (< 1 lună);
- 5. sarcină sau alăptare;
- 6. necomplianța

Tratament:

Doze: Omalizumab se administrează prin injecție subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcție de doza necesară. Doza maximă ce poate fi administrată odată este de 600 mg, ca urmare pentru cei care necesită doze cuprinse între 750-1.200 mg pe 4 săptămâni, se administrează jumătate (i.e. 375-600 mg) la fiecare 2 săptămâni. Doza administrată și intervalul în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel.

Durata: Omalizumab se administrează inițial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului și continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (și se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ;
 - frecvența exacerbărilor (ce include spitalizări de urgență, prezentări la camera de gardă, tratamente cu corticosteroizi sistemici);
 - spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicației, inclusiv omalizumab);
 - monitorizarea PEF (este recomandată monitorizarea PEF minim matinală, minimum 80% din zile);
- Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- excelent (control complet al astmului);
 - bun (ameliorare marcată a astmului);
 - moderat (ameliorare evidentă, dar limitată a astmului);
 - slab (fără o modificare evidentă în controlul astmului);
 - agravare (a astmului).
- Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții cu răspuns excelent sau bun al astmului la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienții care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleași criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menține efectul favorabil inițial.

Oprirea tratamentului cu Omalizumab

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranței la tratament sau efectului insuficient sau absent

Contraindicații

- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți;

- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare

Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, alergologie și imunologie clinică calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală.

Tabel. Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere bold pe fond gri deschis - doza odată la 4 săptămâni;
- caractere normale pe fond alb - doza odată la 2 săptămâni;
- fond gri închis - nu se administrează.

IgE serice totale inițiale (UI/mL)	> 40 - 50 kg	> 50 - 60 kg	> 60 - 70 kg	> 70 - 80 kg	> 80 - 90 kg	> 90 - 125 kg	> 125 - 150 kg
≥ 30 - 100	150	150	150	150	150	300	300
> 100 - 200	300	300	300	300	300	450	600
> 200 - 300	300	300	450	450	450	600	375
> 300 - 400	450	450	450	600	600	450	525
> 400 - 500	450	600	600	375	375	525	600
> 500 - 600	600	600	375	450	450	600	
> 600 - 700	600	375	450	450	525		
> 700 - 800	375	450	450	525	600		
> 800 - 900	375	450	525	600			
> 900 - 1.000	450	525	600				
> 1.000 - 1.100	450	600					
> 1.100 - 1.200	525	600					
> 1.200 - 1.300	525						
> 1.300 - 1.500	600						

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 202 cod (R03DX05); DCI: Omalizumabum a fost introdus de pct. 20 al art. I din ORDINUL nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015 publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 822 din 4 noiembrie 2015.

Anexa 1 a fost modificată și completată de pct. 1 al art. I din ORDINUL nr. 423 din 26 aprilie 2012, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 314 din 10 mai 2012, astfel:

- a) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 34 cod (B013K) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 1.
- b) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 40 cod (C001I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 2.
- c) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 69 cod (J001G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 3.
- d) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 117 cod (LB02B) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 4.
- e) După poziția nr. 153 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 154 cod (R001E), potrivit anexei nr. 5".

Anexa 1 a fost modificată și completată de art. I din ORDINUL nr. 961 din 6 august 2013, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 525 din 21 august 2013, astfel:

"Art. I - Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează astfel:

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 5 cod (A005E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 1.
2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (A014E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 2;
3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (A021E) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 3;
4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 4;
5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 29 cod (B016I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 5;
6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 37 cod (B009I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 6;
7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 42 cod (C003I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 7;
8. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 43 cod (C004I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 8;
9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 49 cod (G001C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 9;
10. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 62 cod (H005E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 10;
11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (H006C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 11;
12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 84 cod (L008C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 12;
13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 13;
14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 121 cod (N001F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 14;
15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 123 cod (N003F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 15;
16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 124 cod (N004F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 16;
17. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 125 cod (N005F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 17;
18. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126 cod (N006F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 18;
19. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 127 cod (N007F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 19;
20. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 129 cod (N009F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 20;
21. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 130 cod (N010F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 21;
22. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131 cod (N011F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 22;
23. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132 cod (N012F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 23;
24. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 133 cod (N013F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 24;
25. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 134 cod (N014F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 25;
26. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 135 cod (N015F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 26;
27. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 136 cod (N016F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 27;
28. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 137 cod (N017F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 28;
29. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 138 cod (N018F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 29;
30. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 139 cod (N019F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 30;
31. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 140 cod (N020G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 31;
32. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 141 cod (N021G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 32;

33. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (N022G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 33;
34. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 145 cod (N026F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 34;
35. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (R001E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 35;
36. După poziția 154 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 155 cod (H006E), conform anexei nr. 36;
37. După poziția 155 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 156 cod (L001C), conform anexei nr. 37;
38. După poziția 156 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 157 cod (L002C), conform anexei nr. 38;
39. După poziția 157 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 158 cod (L005C), conform anexei nr. 39;
40. După poziția 158 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 159 cod (L006C), conform anexei nr. 40;
41. După poziția 159 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 160 cod (D002L), conform anexei nr. 41;
42. După poziția 160 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 161 cod (N0020F), conform anexei nr. 42;
43. După poziția 161 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 162 cod (N0021F), conform anexei nr. 43;
44. După poziția 162 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 163 cod (N0026G), conform anexei nr. 44;
45. După poziția 163 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 164 cod (L039C), conform anexei nr. 45;
46. După poziția 164 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 165 cod (L040C), conform anexei nr. 46;
47. După poziția 165 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 166 cod (L047E), conform anexei nr. 47."

Anexa 1 a fost modificată și completată de pct. 2 al art. I din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, astfel:
Anexa nr. 1 se modifică și se completează după cum urmează:

- 1) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 5 cod (A005E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 1.
- 2) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (A021E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 2.
- 3) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 3.
- 4) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 42 cod (C003I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 4.
- 5) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 49 cod (G001C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 5.
- 6) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 62 cod (H005E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 6.
- 7) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (H006C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 7.
- 8) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 84 cod (L008C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 8.
- 9) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85 cod (L012C) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 9.
- 10) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97 cod (L031C) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 10.
- 11) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 98 cod (L032C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 11.
- 12) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 101 cod (L035C) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 12.
- 13) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 103 cod (L038C) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 13.
- 14) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 107 cod (L042C) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 14.
- 15) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 111 cod (L046C) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 15.
- 16) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 113 cod (L048C) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 16.
- 17) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (LB01B) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 17.
- 18) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 120 cod (M003M) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 18.
- 19) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 121 cod (N001F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 19.
- 20) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 123 cod (N003F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 20.
- 21) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 124 cod (N004F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 21.
- 22) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 125 cod (N005F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 22.
- 23) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126 cod (N006F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 23.
- 24) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 127 cod (N007F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 24.
- 25) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 129 cod (N009F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 25.
- 26) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 130 cod (N010F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 26.
- 27) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131 cod (N011F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 27.
- 28) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132 cod (N012F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 28.
- 29) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 133 cod (N013F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 29.

- 30) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 134 cod (N014F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 30.
- 31) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 135 cod (N015F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 31.
- 32) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 136 cod (N016F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 32.
- 33) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 137 cod (N017F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 33.
- 34) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 138 cod (N018F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 34.
- 35) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 139 cod (N019F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 35.
- 36) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 140 cod (N020G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 36.
- 37) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 141 cod (N021G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 37.
- 38) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (N022G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 38.
- 39) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 145 cod (N026F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 39.
- 40) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (H006E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 40.
- 41) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 156 cod (L001C) se modifică și se înlocuiește conform anexei nr. 41.
- 42) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 157 cod (L002C) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 42.
- 43) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (N0020F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 43.
- 44) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 162 cod (N0021F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 44.
- 45) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 163 cod (N0026G) se modifică și se înlocuiește conform anexei nr. 45.
- 46) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 164 cod (L039C) se modifică și se înlocuiește conform anexei nr. 46.
- 47) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 165 cod (L040C) se modifică și se înlocuiește conform anexei nr. 47.
- 48) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 166 cod (L047E) se modifică și se înlocuiește conform anexei nr. 48.
- 49) După poziția nr. 166 se introduce o nouă poziție, poziția nr. 167 cod (N020F), conform anexei nr. 49.
- 50) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 65 cod (H009E) se abrogă.
- 51) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 86 cod (L013E) se abrogă.
- 52) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 119 cod (M002Q) se abrogă.

Anexa 1 a fost modificată și completată de pct. 1, 2 și 3 ale art. I din ORDINUL nr. 361 din 2 aprilie 2014, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 255 din 8 aprilie 2014, astfel:

1. Poziția nr. 47 cod (CI01I) se modifică și are cuprinsul prevăzut la acel punct.
2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 47 cod (CI01I) se modifică conform anexei nr. 1.
3. După poziția nr. 167 se introduc 16 noi poziții, pozițiile nr. 168-183, conform anexelor nr. 2-17.

Anexa 1 a fost modificată și completată de art. I din ORDINUL nr. 275 din 10 martie 2015, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 172 din 12 martie 2015, astfel:

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (A022E) se modifică conform anexei nr. 1.
2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A028E) se modifică conform anexei nr. 2.
3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E) se modifică conform anexei nr. 3.
4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (B014I) se modifică conform anexei nr. 4.
5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (B015D) se modifică conform anexei nr. 5.
6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 39 cod (BD01D) se modifică conform anexei nr. 6.
7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C) se modifică conform anexei nr. 7.
8. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85 cod (L012C) se modifică conform anexei nr. 8.
9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 93 cod (L026C) se modifică conform anexei nr. 9.
10. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97 cod (L031C) se modifică conform anexei nr. 10.
11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 99 cod (L033C) se modifică conform anexei nr. 11.
12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 102 cod (L037C) se modifică conform anexei nr. 12.
13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 112 cod (L047C) se modifică conform anexei nr. 13.
14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (LB01B) se modifică și se înlocuiește conform anexei nr. 14.
15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 125 cod (N005F) se modifică conform anexei nr. 15.
16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126 cod (N006F) se modifică conform anexei nr. 16.
17. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 127 cod (N007F) se modifică conform anexei nr. 17.
18. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131 cod (N011F) se modifică conform anexei nr. 18.

19. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132 cod (N012F) se modifică conform anexei nr. 19.
 20. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 136 cod (N016F) se modifică conform anexei nr. 20.
 21. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 146 cod (N028F) se abrogă.
 22. După poziția nr. 183 se introduc 8 poziții noi, pozițiile nr. 184-191, conform anexelor nr. 21-28.

ANEXA 2

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ	CONCENTRAȚIE	FORMA FARM.	FIRMA
PROTOCOL			
SUBLISTA A - MEDICAMENTE CU NIVEL DE COMPENSARE 90% DIN PREȚUL DE REFERINȚĂ			
1	A02BA02	RANITIDINUM	
NOTA: Terapia de eradicare a infecției cu Helicobacter pylori trebuie avută în vedere înaintea inițierii tratamentului ulcerului peptic cu acest medicament.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
A02BA02	RANITIDINUM	CAPS.	150 mg
ULCORAN	150 mg		EUROPHARM SA
A02BA02	RANITIDINUM	COMPR.	150 mg
RANITIDIN	150 mg		ARENA GROUP SA
RANITIDINA 150 mg	150 mg		MAGISTRA C & C
A02BA02	RANITIDINUM	COMPR. EFF.	150 mg
DIGEN EFF 150 mg	150 mg		OZONE LABORATORIES LTD.
A02BA02	RANITIDINUM	COMPR. FILM.	150 mg
GERTOCALM	150 mg		FARAN LABORATORIES S.A.
RANITIDIN 150 mg	150 mg		AC HELCOR SRL
RANITIDINA 150 mg	150 mg		FILDAS TRADING SRL
RANITIDINA ANTIBIOTICE 150 mg	150 mg		ANTIBIOTICE SA
RANITIDINA LPH 150 mg	150 mg		LABORMED PHARMA SA
ZANTAC 150 mg	150 mg		GLAXO WELLCOME UK LTD.
A02BA02	RANITIDINUM	SOL. INJ.	25 mg/ml
ARNETIN	25 mg/ml		MEDOCHEMIE LTD.
ZANTAC SOLUȚIE INJECTABILĂ	25 mg/ml		GLAXO WELLCOME UK LTD.
A02BA02	RANITIDINUM	COMPR. FILM.	300 mg
RANITIDIN 300 mg	300 mg		AC HELCOR SRL
RANITIDINA 300 mg	300 mg		FILDAS TRADING SRL
RANITIDINA LPH 300 mg	300 mg		LABORMED PHARMA SA
2	A02BA03	FAMOTIDINUM	
NOTA: Terapia de eradicare a infecției cu Helicobacter pylori trebuie avută în vedere înaintea inițierii tratamentului ulcerului peptic cu acest medicament.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			

A02BA03	FAMOTIDINUM		COMPR. FILM.		10 mg
FAMODAR	ABR	10 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.	
A02BA03	FAMOTIDINUM		COMPR. FILM.		20 mg
FAMODAR	20	20 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
FAMODIN	20	20 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
FAMOTAK		20 mg		SEDICO IMPEX S.R.L.	
QUAMATEL (R)	20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER PLC	
A02BA03	FAMOTIDINUM		COMPR. FILM.		20 mg
FAMODAR	20	20 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
FAMODIN	20	20 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
FAMOTAK		20 mg		SEDICO IMPEX S.R.L.	
QUAMATEL (R)	20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER PLC	
A02BA03	FAMOTIDINUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		20 mg
QUAMATEL (R)	20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER PLC	
A02BA03	FAMOTIDINUM		COMPR. FILM.		40 mg
FAMODAR	40	40 mg		DAR AL DAWA PHARMA SRL	
FAMODIN	40	40 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
FAMOTAK		40 mg		SEDICO IMPEX S.R.L.	
FAMOTIDINA	ZENTIVA 40 mg	40 mg		ZENTIVA S.A	
GASTROSIDIN		40 mg		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.	
QUAMATEL (R)	40 mg	40 mg		GEDEON RICHTER PLC	
3	A02BA04	NIZATIDINUM			

NOTA: Terapia de eradicare a infecției cu Helicobacter pylori trebuie avută în vedere înaintea inițierii tratamentului ulcerului peptic cu acest medicament.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A02BA04	NIZATIDINUM		CAPS.		150 mg
NIZATIDIN	150 mg	150 mg		VIM SPECTRUM SRL	
NIZATIDINA	LAROPHARM 150 mg	150 mg		LAROPHARM S.R.L.	
4	A02BC01	OMEPRAZOLUM			

NOTA: Terapia de eradicare a infecției cu Helicobacter pylori trebuie avută în vedere înaintea inițierii tratamentului ulcerului peptic cu acest medicament.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A02BC01	OMEPRAZOLUM		CAPS. GASTROREZ.		10 mg
ORTANOL (R)	S	10 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	

Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian. Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice ale concentrației de 10 mg.

A02BC01	OMEPRAZOLUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		10 mg
LOSEC	MUPS 10 mg	10 mg		ASTRAZENECA AB	
A02BC01	OMEPRAZOLUM		CAPS GASTROREZ.		20 mg
HELICID	20	20 mg		ZENTIVA AS	
OMEPRAZOL	20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
OMEPRAZOL	BIOFARM 20 mg	20 mg		BIOFARM S.A.	
OMEPRAZOL	LPH 20 mg	20 mg		LABORMED PHARMA SA	
OMEPRAZOL	TERAPIA 20 mg	20 mg		TERAPIA S.A.	

OMERAN 20	20 mg	EUROPHARM SA
OMEZ	20 mg	DR. REDDY'S LABORATORIES
ORTANOL(R) 20 mg	20 mg	LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ULTOP	20 mg	KRKA D.D.
Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian		
Prescriere limitată: Sclerodermia esofagului.		
Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison		
Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.		
Prescriere limitată: Profilaxia ulcerului gastro-duodenal la pacienții în tratament cu AINS pe termen lung și care prezintă factori de risc gastrointestinal.		
NOTA: Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrațiilor de 20 mg.		
A02BC01 OMEPRAZOLUM		CAPS. ENTER. 20 mg
RISEK	20 mg	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.
A02BC01 OMEPRAZOLUM		COMPR. FILM. GASTROREZ. 20 mg
LOSEC MUPS 20 mg	20 mg	ASTRAZENECA AB
OMEDAR (R)	20 mg	DAR AL DAWA PHARMA S.R.L
A02BC01 OMEPRAZOLUM		CAPS. GASTROREZ. 40 mg
OMERAN 40	40 mg	EUROPHARM SA
ORTANOL (R)	40 mg	LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ULTOP	40 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO
Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian		
Prescriere limitată: Sclerodermia esofagului.		
Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison		
Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.		
NOTA: Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrațiilor de 40 mg.		
5 A02BC03	LANSOPRAZOLUM	
A02BC03 LANSOPRAZOLUM		CAPS. GASTROREZ. 15 mg
LEVANT 15 mg	15 mg	RANBAXY UK LTD.
Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian		
A02BC03 LANSOPRAZOLUM		CAPS. GASTROREZ. 30 mg
LANZAP 30 mg	30 mg	DR. REDDY'S LABORATORIES
LANZUL	30 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO
LEVANT 30 mg	30 mg	RANBAXY UK LTD.
Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian		
Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison.		
Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.		
Prescriere limitată: Profilaxia ulcerului gastro-duodenal la pacienții în tratament cu AINS pe termen lung și care prezintă factori de risc gastrointestinal.		
NOTA: Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 30 mg.		
6 A03AA04	MEBEVERINUM	
A03AA04 MEBEVERINUM		CAPS. ELIB. PREL. 200 mg
DUSPATALIN (R) 200 mg	200 mg	SOLVAY PHARMACEUTICALS BV
7 A03AA05	TRIMEBUTINUM	
A03AA05 TRIMEBUTINUM		COMPR. 100 mg
COLOBUTINE (R)	100 mg	LAB. FOURNIER SA

COLPERIN 100 mg	100 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
PROMEbutIN (R) 100 mg	100 mg		TERAPIA SA	
TRIMEbutIN 100	100 mg		MAGISTRA C & C	
A03AA05 TRIMEbutINUM		COMPR. FILM.		100 mg
DEBRIDAT 100 mg	100 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
A03AA05 TRIMEbutINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		24 mg/5 ml
DEBRIDAT	24 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
A03AA05 TRIMEbutINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		300 mg
IBUTIN (R) 300 mg	300 mg		ZENTIVA SA	
8 A03AD01		PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM		
A03AD01 PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM		COMPR.		100 mg
PAPAVERINA 100 mg	100 mg		SINTOFARM SA	
A03AD01 PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM		COMPR.		200 mg
PAPAVERINA	200 mg		FARMACOM SA	
9 A03FA01		METOCLOPRAMIDUM		
A03FA01 METOCLOPRAMIDUM		COMPR.		10 mg
METOCLOPRAMID	10 mg		SLAVIA PHARM SRL	
METOCLOPRAMID 10 mg	10 mg		TERAPIA SA	
N - METOCLOPRAMID	10 mg		MEDUMAN SA	
A03FA01 METOCLOPRAMIDUM		SIROP		1 mg/5 ml
METOCLOPRAMID BIOFARM 1 mg/5 ml	1 mg/5 ml		BIOFARM S.A.	
A03FA01 METOCLOPRAMIDUM		SOL. INJ.		5 mg/ml
METOCLOPRAMID 10 mg	5 mg/ml		TERAPIA SA	
A03FA01 METOCLOPRAMIDUM		PIC. ORALE-SOL.		7 mg/ml
METOCLOPRAMID	7 mg/ml		BIOFARM SA	
10 A03FA03		DOMPERIDONUM		
A03FA03 DOMPERIDONUM		COMPR. FILM.		10 mg
MOTILIU	10 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
MOTILIU 10 mg	10 mg		TERAPIA SA	
11 A05AA02		ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM*		
NOTA: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare.				
A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM		CAPS.		250 mg
URSOFALK (R)	250 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
URSOSAN	250 mg		PRO. MED. CS PRAHA AS	
12 A06AD11		LACTULOSUM		
Prescriere limitată: Tratamentul encefalopatiei cronice porto-sistemice				
Tratamentul constipației la pacienții neoplazici.				
A06AD11 LACTULOSUM		LICHID ORAL		66.7%
DUPHALAC (R)	66.7%		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
A06AD11 LACTULOSUM		SIROP		66.7%
LACTULOSE AL SIROP	66.7%		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
A06AD11 LACTULOSUM		SOL. ORALĂ		670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml	670 mg/ml		FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	
A06AD11 LACTULOSUM		SIROP		66.7%
LACTULOSE AL SIROP	66.7%		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
A06AD11 LACTULOSUM		SOL. ORALĂ		670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml	670 mg/ml		FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	

A06AD11	LACTULOSUM		SIROP		66.7%
	LACTULOSE AL SIROP	66.7%		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
A06AD11	LACTULOSUM		SOL. ORALĂ		670 mg/ml
	LAEVOLAC 670 mg/ml	670 mg/ml		FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	
A06AD11	LACTULOSUM		LICHID ORAL		66.7%
	DUPHALAC (R)	66.7%		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
A06AD11	LACTULOSUM		SIROP		65%
	LACTULOSE	65%		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
13	A07AA02	NYSTATINUM			
A07AA02	NYSTATINUM		COMPR. FILM.		500000 ui
	NISTATINA	500000 ui		ANTIBIOTICE SA	
A07AA02	NYSTATINUM		COMPR. FILM.		500000 ui
	STAMICIN(R) 500000 U.I.	500000 ui		ZENTIVA SA	
14	A07EC01	SULFASALAZINUM			
A07EC01	SULFASALAZINUM		COMPR. FILM.		500 mg
	SALAZIDIN	500 mg		AC HELCOR SRL	
A07EC01	SULFASALAZINUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		500 mg
	SULFASALAZIN EN	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
15	A07EC02	MESALAZINUM**			
A07EC02	MESALAZINUM		SUPOZ.		1 g
	PENTASA	1 g		FERRING A/S	
Prescriere limitată: Episod acut de proctită ulcerativă forma moderată					
NOTA: A nu se administra în tratamentul bolii Crohn.					
A07EC02	MESALAZINUM		COMPR. GASTROREZ.		250 mg
	SALOFALK 250 mg COMPRIMATE	250 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
GASTROREZISTENTE					
Cod restricție 1708: Colita ulcerativă asociată cu hipersensibilitate la sulfonamide					
Cod restricție 1709: Colita ulcerativă asociată cu intoleranța la sulfasalazinum					
Cod restricție 2268: Boala Crohn în cazul în care există hipersensibilitate la sulfonamide					
Cod restricție 2269: Boala Crohn în cazul în care există intoleranța la sulfasalazinum					
A07EC02	MESALAZINUM		SUPOZ.		250 mg
	SALOFALK(R) 250 mg	250 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
Prescriere limitată: Episod acut de proctită ulcerativă forma moderată					
A07EC02	MESALAZINUM		SUSP. RECTALĂ		4 g/60 ml
	SALOFALK 4 g/60 ml	4 g/60 ml		DR. FALK PHARMA GMBH	
Cod restricție 1707: Episod acut de colita ulcerativă forma moderată					
A07EC02	MESALAZINUM		COMPR. ELIB. PREL.		500 mg
	PENTASA	500 mg		FERRING A/S	
Cod restricție 1708: Colita ulcerativă asociată cu hipersensibilitate la sulfonamide					
Cod restricție 1709: Colita ulcerativă asociată cu intoleranță la sulfasalazinum					
Cod restricție 2268: Boala Crohn în cazul în care există hipersensibilitate la sulfonamide					
Cod restricție 2269: Boala Crohn în cazul în care există intoleranța la sulfasalazinum					
A07EC02	MESALAZINUM		COMPR. GASTROREZ.		500 mg
	SALOFALK 500 mg COMPRIMATE	500 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
GASTROREZISTENTE					
Cod restricție 1708: Colita ulcerativă asociată cu hipersensibilitate la sulfonamide					
Cod restricție 1709: Colita ulcerativă asociată cu intoleranța la sulfasalazinum					

Cod restricție 2268: Boala Crohn în cazul în care există hipersensibilitate la sulfonamide

Cod restricție 2269: Boala Crohn în cazul în care există intoleranța la sulfasalazinum

A07EC02 MESALAZINUM SUPOZ. 500 mg

SALOFALK(R) 500 mg 500 mg DR. FALK PHARMA GMBH

Prescriere limitată: Episod acut de proctită ulcerativă formă moderată

16 B01AA07 ACENOCUMAROLUM

B01AA07 ACENOCUMAROLUM COMPR. 2 mg

TROMBOSTOP 2 mg 2 mg TERAPIA SA

B01AA07 ACENOCUMAROLUM COMPR. 4 mg

SINTROM(R) 4 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

17 B01AC05 TICLOPIDINUM (1)

B01AC05 TICLOPIDINUM COMPR. FILM. 250 mg

IPATON 250 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC

TICLID(R) 250 mg 250 mg SANOFI-SYNTHELABO FRANCE

TICLODIN 250 mg AC HELCOR SRL

TICLOPIDIN SANDOZ 250 mg HEXAL AG

Cod restricție 1719: Prevenția recurenței accidentului vascular ischiemic sau a accidentului ischemic tranzitor la pacienții cu istoric

de episoade ischiemice cererebrovasculare în timpul terapiei cu doze reduse de aspirina

Cod restricție 1720: Prevenția recurenței accidentului vascular ischiemic sau a accidentului ischemic tranzitor la pacienții la care

terapia cu doze reduse de aspirina prezintă un risc major (inacceptabil) de sângerare gastrointestinală;

Cod restricție 1721: Prevenția recurenței accidentului vascular ischiemic sau a accidentului ischemic tranzitor la pacienții cu istoric

de reacție anafilactică, urticarie sau astm bronșic în decurs de 4 ore de la administrarea de aspirină, alți salicilați sau AINS

Neutropenia severă este un efect advers comun în primele luni de terapie. Monitorizarea hematologică se impune la începutul tratamentului și apoi la fiecare două săptămâni în primele patru luni de tratament.

18 B02BA01 PHYTOMENADIONUM

B02BA01 PHYTOMENADIONUM SOL. INJ. 10 mg/ml

FITOMENADION 10 mg/ml 10 mg/ml TERAPIA SA

19 B03AA07 FERROSI SULFAS

B03AA07 FERROSI SULFAS COMPR. ELIB. PREL. 105 mg

FERROGRADUMET(R) 105 mg TEOFARMA SRL

B03AA07 FERROSI SULFAS DRAJ. ELIB. PREL. 80 mg

TARDYFERON 80 mg 80 mg LAB. PIERRE FABRE

B03AA07 FERROSI SULFAS COMPR. FILM. ELIB. PREL

FERRO-GRADUMET POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.

20 B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) POLIMALTOZAT

B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) COMPR. MAST. 100 mg

POLIMALTOZAT

MALTOFER 100 mg VIFOR FRANCE S.A.

B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SIROP 10 mg/ml

POLIMALTOZAT

FERRUM HAUSMANN(R) 10 mg/ml VIFOR FRANCE S.A.

B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SIROP 50 mg/5 ml

POLIMALTOZAT

FERGLUROM 50 mg/5 ml	50 mg/5 ml		BIOFARM S.A.	
B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III)		PICĂTURI ORALE-SOL.		5%
POLIMALTOZAT				
PHARMA-FERRUM(R)	5%		TERAPIA SA	
B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III)		PICĂTURI ORALE-SOL.		50 mg/ml
POLIMALTOZAT				
FERRUM HAUSMANN(R)	50 mg/ml		VIFOR FRANCE S.A.	
21 B03AEN1 COMBINAȚII (FERROSI SULFAS+ACIDUM ASCORBICUM)		SULFAS+ACIDUM ASCORBICUM)		
B03AEN1 COMBINAȚII (FERROSI SULFAS+ACIDUM ASCORBICUM)		COMPR. FILM.		
SORBIFER DURULES			EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
22 B03BB01 ACIDUM FOLICUM				
B03BB01 ACIDUM FOLICUM		COMPR. FILM.		5 mg
ACIFOL 5 mg	5 mg		ZENTIVA S.A.	
23 C01AA05 DIGOXINUM				
C01AA05 DIGOXINUM		SOL. ORALĂ		0.05 mg/ml
LANOXIN SOLUȚIE ORALĂ	0,05 mg/ml		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
C01AA05 DIGOXINUM		COMPR.		0.25 mg
DIGOXIN 0,25 mg	0,25 mg		ZENTIVA S.A.	
C01AA05 DIGOXINUM		SOL. INJ.		0.5 mg/ml
DIGOXIN 0,5 mg/2 ml	0,5 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
24 C01BA01 CHINIDINI SULFAS				
C01BA01 CHINIDINI SULFAS		COMPR.		200 mg
CHINIDINA LAROPHARM 200 mg	200 mg		LAROPHARM SRL	
CHINIDINA SULFAT 200 mg	200 mg		ARENA GROUP SA	
25 C01BC03 PROPAFENONUM				
C01BC03 PROPAFENONUM		COMPR.		150 mg
PROPAFENONA 150 mg	150 mg		ARENA GROUP SA	
C01BC03 PROPAFENONUM		COMPR. FILM.		150 mg
PROPAFENON AL 150	150 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
PROPAFENON SANDOZ 150 mg	150 mg		HEXAL AG	
RYTMONORM(R)	150 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
C01BC03 PROPAFENONUM		SOL. INJ.		70 mg/20 ml
RYTMONORM	70 mg/20 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
26 C01BD01 AMIODARONUM				
Prescriere limitată: Tratamentul tulburărilor de ritm severe care nu răspund la alte terapii sau când alte antiaritmice nu pot fi folosite: a) tahiaritmiile asociate sindromului Wolff-Parkinson-White; b) flutter/fibrilație atrială, atunci când alte antiaritmice nu pot fi folosite; c) toate tahiaritmiile paroxistice, incluzând tahicardiile supraventriculare, tahicardiile ventriculare și nodale, fibrilație ventriculară, atunci când alte antiaritmice nu pot fi folosite. Există dovezi că amiodarona poate produce toxicitate frecventă și potențial severă. Se recomandă monitorizarea periodică a funcțiilor hepatice și tiroidiene.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
C01BD01 AMIODARONUM		COMPR.		200 mg
AMIODARONA 200 mg	200 mg		ARENA GROUP SA	
AMIODARONA LPH 200 mg	200 mg		LABORMED PHARMA SA	

DARITMIN(R) 200 mg	200 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
SEDACORON(R)	200 mg		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
C01BD01 AMIODARONUM		COMPR. DIVIZ.		200 mg
CORDARONE 200 mg	200 mg		SANOFI-AVENTIS FRANCE	
27 C01DA02	NITROGLYCERINUM			
C01DA02 NITROGLYCERINUM		SPRAY SUBLINGUAL		0,4 mg/doza
NITROMINT	0,4 mg/doza		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
NOTA: Sprayul nu trebuie inhalat.				
C01DA02 NITROGLYCERINUM		COMPR. SUBLING.		0,5 mg
NITROGLICERINA 0,5 mg	0,5 mg		ZENTIVA SA	
C01DA02 NITROGLYCERINUM		COMPR. ELIB. PREL.		2,6 mg
NITROMINT 2,6 mg	2,6 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C01DA02 NITROGLYCERINUM		SIST. TERAP. TRANSDERM.		25 mg
NITRODERM(R) TTS 5	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
28 C01DA08	ISOSORBIDI DINITRAS			
C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS		COMPR.		10 mg
ISOSORBIDE DINITRATE 10 mg	10 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS		CAPS. ELIB. PREL.		20 mg
DINITER SR 20 mg	20 mg		TERAPIA SA	
C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS		COMPR. ELIB. PREL.		20 mg
ISODINIT(R) RETARD	20 mg		BALKAN PHARMA DUPNITZA AD	
C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS		CAPS. ELIB. PREL.		40 mg
DINITER SR 40 mg	40 mg		TERAPIA SA	
29 C01DA14	ISOSORBIDI MONONITRAS			
C01DA14 ISOSORBIDI MONONITRAS		CAPS. ELIB. PREL.		40 mg
OLICARD 40 mg RETARD	40 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH	
C01DA14 ISOSORBIDI MONONITRAS		CAPS. ELIB. PREL.		60 mg
OLICARD 60 mg RETARD	60 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH	
C01DA14 ISOSORBIDI MONONITRAS		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		60 mg
MONONITRON(R) EP 60 mg	60 mg		ZENTIVA S.A	
30 C01EA01	ALPROSTADILUM***			Protocol: C002I
C01EA01 ALPROSTADILUM		CONC. PT. SOL. PERF.		20 mg
ALPROSTADIL "PINT" 20 mg	20 mg		PINT-PHARMA GMBH	
C01EA01 ALPROSTADILUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		20 mg
VASAPROSTAN 20	20 mg		SCHWARZ PHARMA AG	
31 C01EB15	TRIMETAZIDINUM			
C01EB15 TRIMETAZIDINUM		CAPS.		20 mg
TRIMETAZIDIN 20 mg	20 mg		VIM SPECTRUM SRL	
C01EB15 TRIMETAZIDINUM		COMPR. FILM.		20 mg
DILATAN 20 mg	20 mg		TERAPIA SA	
MODUXIN(R) 20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
PREDOZONE 20 mg	20 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
PREDUCTAL(R)	20 mg		LES LAB. SERVIER IND.	
TRIMETAZIDINA LPH(R) 20 mg	20 mg		LABORMED PHARMA SA	
TRIVEDON 20	20 mg		CIPLA (UK) LIMITED	
C01EB15 TRIMETAZIDINUM		DRAJ.		20 mg
TRIMETAZIDINA 20 mg	20 mg		TERAPIA SA	

C01EB15	TRIMETAZIDINUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	35 mg
	DILATAN MR 35 mg	35 mg		
	PREDUCTAL MR 35 mg	35 mg		
	TRIMETAZIDINA LPH(R) 35 mg	35 mg		
32	C02AB01	METHYLDOPUM		
C02AB01	METHYLDOPUM		COMPR.	250 mg
	DOPEGYT	250 mg		
33	C02AC01	CLONIDINUM		
C02AC01	CLONIDINUM		COMPR.	0,15 mg
	CLONIDINA 0,15 mg	0,15 mg		
	CLONIDINA SINTOFARM 0,15 mg	0,15 mg		
34	C02CA04	DOXAZOSINUM		
C02CA04	DOXAZOSINUM		COMPR.	1 mg
	DOXAZOSIN 1 MEDOCHEMIE	1 mg		
	DOXAZOSIN AL 1	1 mg		
	KAMIREN	1 mg		
	MAGUROL	1 mg		
C02CA04	DOXAZOSINUM		COMPR.	2 mg
	DOXAZOSIN 2 MEDOCHEMIE	2 mg		
	DOXAZOSIN AL 2	2 mg		
	DOXAZOSIN SANDOZ 2 mg	2 mg		
	KAMIREN	2 mg		
	MAGUROL	2 mg		
C02CA04	DOXAZOSINUM		COMPR.	4 mg
	DOXAZOSIN 4 MEDOCHEMIE	4 mg		
	DOXAZOSIN AL 4	4 mg		
	KAMIREN	4 mg		
	MAGUROL	4 mg		
C02CA04	DOXAZOSINUM		COMPR. ELIB. MODIF.	4 mg
	CARDURA XL 4 mg	4 mg		
C02CA04	DOXAZOSINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.	4 mg
	KAMIREN XL 4 mg	4 mg		
C02CA04	DOXAZOSINUM		COMPR.	1 mg
	DOXAZOSIN 1 MEDOCHEMIE	1 mg		
	DOXAZOSIN AL 1	1 mg		
	KAMIREN	1 mg		
	MAGUROL	1 mg		
C02CA04	DOXAZOSINUM		COMPR.	2 mg
	DOXAZOSIN 2 MEDOCHEMIE	2 mg		
	DOXAZOSIN AL 2	2 mg		
	DOXAZOSIN SANDOZ 2 mg	2 mg		
	KAMIREN	2 mg		
	MAGUROL	2 mg		
C02CA04	DOXAZOSINUM		COMPR.	4 mg
	DOXAZOSIN 4 MEDOCHEMIE	4 mg		
	DOXAZOSIN AL 4	4 mg		
	KAMIREN	4 mg		

C03DA01	SPIRONOLACTONUM		COMPR. FILM.		25 mg
	ALSPIRON 25 mg	25 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
	SPIRONOLACTONA 25 mg	25 mg		TERAPIA SA	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		CAPS.		50 mg
	VEROSPIRON	50 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		COMPR. FILM.		50 mg
	ALSPIRON 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
39	C03EB01	COMBINAȚII (SPIRONOLACTONUM+FUROSEMIDUM)			
	C03EB01	COMBINAȚII (SPIRONOLACTONUM+FUROSEMIDUM)	CAPS.		
	DIUREX 50			TERAPIA SA	
40	C04AD03	PENTOXIFYLLINUM			
C04AD03	PENTOXIFYLLINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		400 mg
	ANGIOPEPT 400 mg	400 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
	PENTOXI RETARD 400 mg	400 mg		TERAPIA SA	
C04AD03	PENTOXIFYLLINUM		DRAJ. ELIB. PREL.		400 mg
	TRENTAL (R)	400 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
C04AD03	PENTOXIFYLLINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		600 mg
	ANGIOPEPT 600 mg	600 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
41	C07AA05	PROPRANOLOLUM			
C07AA05	PROPRANOLOLUM		COMPR.		10 mg
	N - PROPRANOLOL 10 mg	10 mg		SC MEDUMAN SA	
	PROPRANOLOL	10 mg		BIO EEL SRL	
	PROPRANOLOL 10 mg	10 mg		SINTOFARM SA	
C07AA05	PROPRANOLOLUM		COMPR.		40 mg
	PROPRANOLOL 40 mg	40 mg		SINTOFARM SA	
	PROPRANOLOL EEL 40 mg	40 mg		BIO EEL SRL	
42	C07AA07	SOTALOLUM			
Prescriere limitată: Tratamentul aritmiilor ventriculare severe.					
Tratamentul aritmiilor supraventriculare.					
Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare denumirii comune internaționale.					
C07AA07	SOTALOLUM		COMPR.		160 mg
	ALS-SOTALOL 160 mg	160 mg		ALSIFCOM INTERMED SRL	
	DAROB (R) 160 mg	160 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
	SOTAGAMMA 160	160 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
	SOTALOL AL 160	160 mg		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
C07AA07	SOTALOLUM		COMPR.		80 mg
	ALS-SOTALOL 80 mg	80 mg		ALSIFCOM INTERMED SRL	
	DAROB (R) 80 mg	80 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
	SOTAGAMMA 80	80 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
43	C07AB02	METOPROLOLUM			
C07AB02	METOPROLOLUM		COMPR.		100 mg
	BETAPROL 100 mg	100 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
	BLOXAN	100 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	EGILOK 100 mg	100 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
	METOPRO TAD 100	100 mg		TAD PHARMA GMBH	
	METOPROLOL 100 mg	100 mg		MAGISTRA C & C SRL	

METOPROLOL AL 100	100 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
METOPROLOL LPH 100 mg	100 mg		LABORMED PHARMA SA	
METOPROLOL MEDICO UNO 100 mg	100 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
METOPROLOL TERAPIA 100 mg	100 mg		TERAPIA SA	
VASOCARDIN(R) 100	100 mg		SLOVAKOFARMA	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		100 mg
METOPROLOL RETARD 100 mg	100 mg		TERAPIA S.A.	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		100 mg
BETALOC(R) ZOC 100 mg	100 mg		ASTRAZENECA AB	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. MOD.		190 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 190 mg	190 mg		HEXAL AG	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		200 mg
VASOCARDIN(R) SR 200	200 mg		ZENTIVA AS	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR.		25 mg
EGILOK 25 mg	25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
METOPROLOL 25 mg	25 mg		ARENA GROUP S.A.	
METOPROLOL LPH 25 mg	25 mg		LABORMED PHARMA SA	
METOPROLOL MEDICO UNO 25 mg	25 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. MOD.		47,5 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 47,5 mg	47,5 mg		HEXAL AG	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR.		50 mg
BETAPROL 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
EGILOK 50 mg	50 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
METOPRO TAD 50	50 mg		TAD PHARMA GMBH	
METOPROLOL 50 mg	50 mg		MAGISTRA C & C SRL	
METOPROLOL AL 50	50 mg		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
METOPROLOL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	
METOPROLOL MEDICO UNO 50 mg	50 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
METOPROLOL TERAPIA 50 mg	50 mg		TERAPIA SA	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		50 mg
BETALOC(R) ZOC 50 mg	50 mg		ASTRAZENECA AB	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. MOD.		95 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 95 mg	95 mg		HEXAL AG	
44 C07AB03	ATENOLOLUM			
C07AB03 ATENOLOLUM		COMPR.		100 mg
ATECOR	100 mg		WIN - MEDICARE LTD.	
ATENOCOR 100 mg	100 mg		AC HELCOR SRL	
ATENOLOL 100 mg	100 mg		ARENA GROUP SA	
ATENOLOL LPH 100 mg	100 mg		LABORMED PHARMA SA	
C07AB03 ATENOLOLUM		COMPR. FILM.		100 mg
ATENOLOL 100 mg	100 mg		TERAPIA SA	
ATENOLOL 100 mg MEDO	100 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
VASCOTEN	100 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
C07AB03 ATENOLOLUM		COMPR.		50 mg
ATENOCOR 50 mg	50 mg		AC HELCOR SRL	
ATENOLOL 50 mg	50 mg		SLAVIA PHARM SRL	
ATENOLOL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	

C07AB03	ATENOLOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
ATENOLOL	50 mg	50 mg		TERAPIA SA	
45	C07AB05	BETAXOLOLUM			
C07AB05	BETAXOLOLUM		COMPR. FILM.		20 mg
BETAC		20 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
LOKREN	20 mg	20 mg		SANOFI-AVENTIS FRANCE	
46	C07AB07	BISOPROLOLUM			
C07AB07	BISOPROLOLUM		COMPR.		10 mg
BISOBLOCK	10 mg	10 mg		KERI PHARMA GENERICS LTD.	
C07AB07	BISOPROLOLUM		COMPR. FILM.		10 mg
BISOGAMMA (R)	10	10 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
BISOTENS	10 mg	10 mg		ANTIBIOTICE S.A.	
CONCOR	10 mg	10 mg		MERCK KGAA	
C07AB07	BISOPROLOLUM		COMPR. FILM.		2,5 mg
CONCOR COR	2,5 mg	2,5 mg		MERCK KGAA	
C07AB07	BISOPROLOLUM		COMPR.		5 mg
BISOBLOCK	5 mg	5 mg		KERI PHARMA GENERICS LTD.	
C07AB07	BISOPROLOLUM		COMPR. FILM.		5 mg
BISOGAMMA (R)	5	5 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
BISOTENS	5 mg	5 mg		ANTIBIOTICE S.A.	
CONCOR	5 mg	5 mg		MERCK KGAA	
47	C07AG02	CARVEDILOLUM			
C07AG02	CARVEDILOLUM		COMPR.		12,5 mg
CARVEDIOL	SANDOZ	12,5 mg		HEXAL AG	
C07AG02	CARVEDILOLUM		COMPR.		12,5 mg
ATRAM	12,5	12,5 mg		ZENTIVA AS	
CARVEDIOL	12,5 mg	12,5 mg		VIM SPECTRUM SRL	
CARVEDIOL	HELCOZ	12,5 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
CARVEDIOL	LPH	12,5 mg		LABORMED PHARMA SA	
CARVEDIOL	TEVA	12,5 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
CORYOL (R)		12,5 mg		KRKA D.D.	
DILATREND (R)	12,5 mg	12,5 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
TALLITON (R)	12,5 mg	12,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C07AG02	CARVEDILOLUM		COMPR. FILM.		12,5 mg
CARVEDIGAMMA	12,5 mg	12,5 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
C07AG02	CARVEDILOLUM		COMPR.		25 mg
ATRAM	25	25 mg		ZENTIVA AS	
CARVEDIOL	HELCOZ	25 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
CARVEDIOL	LPH	25 mg		LABORMED PHARMA SA	
CARVEDIOL	SANDOZ	25 mg		HEXAL AG	
CARVEDIOL	TEVA	25 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
CORYOL (R)		25 mg		KRKA D.D.	
DILATREND (R)	25 mg	25 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
TALLITON (R)	25 mg	25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C07AG02	CARVEDILOLUM		COMPR. FILM.		25 mg
CARVEDIGAMMA	25 mg	25 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
C07AG02	CARVEDILOLUM		COMPR.		3,125 mg

CORYOL(R) 3,125 mg	3,125 mg		KRKA D.D.	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR.		6,25 mg
ATRAM 6,25	6,25 mg		ZENTIVA AS	
CARVEDILOL 6,25 mg	6,25 mg		VIM SPECTRUM SRL	
CARVEDILOL LPH 6,25 mg	6,25 mg		LABORMED PHARMA SA	
CARVEDILOL SANDOZ	6,25 mg		HEXAL AG	
CARVEDILOL TEVA 6,25 mg	6,25 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
CORYOL(R)	6,25 mg		KRKA D.D.	
DILATREND(R) 6,25 mg	6,25 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
TALLITON 6,25 mg	6,25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR. FILM.		6,25 mg
CARVEDIGAMMA 6,25 mg	6,25 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
48 C08CA01	AMLODIPINUM			
C08CA01 AMLODIPINUM		COMPR.		10 mg
ALOZUR 10 mg	10 mg		OZONE LABORATORIES BV	
AMLO TAD 10 mg	10 mg		TAD PHARMA GMBH	
AMLODIPIN 10 mg	10 mg		VIM SPECTRUM SRL	
AMLODIPINE-TEVA 10 mg	10 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
AMLOHEXAL 10 mg	10 mg		HEXAL AG	
NORVASC 10 mg	10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
STAMLO M 10 mg	10 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
TENOX(R) 10	10 mg		KRKA D.D.	
VASOREX 10 mg	10 mg		LABORMED PHARMA S.A.	
C08CA01 AMLODIPINUM		COMPR.		5 mg
ALOZUR 5 mg	5 mg		OZONE LABORATORIES BV	
AMLO TAD 5 mg	5 mg		TAD PHARMA GMBH	
AMLODIPIN 5 mg	5 mg		VIM SPECTRUM SRL	
AMLODIPINE-TEVA 5 mg	5 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
AMLOHEXAL 5 mg	5 mg		HEXAL AG	
NORVASC 5 mg	5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
STAMLO M 5 mg	5 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
TENOX(R) 5	5 mg		KRKA D.D.	
VASOREX 5 mg	5 mg		LABORMED PHARMA S.A.	
49 C08CA02	FELODIPINUM			
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. ELIB. MODIF.		10 mg
FELODIPIN AL 10 RETARD	10 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. ELIB. PREL.		10 mg
PLENDIL	10 mg		ASTRAZENECA AB	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		10 mg
SISTAR 10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		10 mg
AURONAL 10 mg	10 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
MIVARA 10 mg	10 mg		STADA ARZNEIMITTEL AG	
PRESID(R) 10 mg	10 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. ELIB. MODIF.		2,5 mg
FELODIPIN AL 2,5 RETARD	2,5 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. ELIB. PREL.		2,5 mg

PLENDIL	2,5 mg		ASTRAZENECA AB	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		2,5 mg
SISTAR 2,5 mg	2,5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		2,5 mg
AURONAL 2,5 mg	2,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
PRESID(R) 2,5 mg	2,5 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. ELIB. MODIF.		5 mg
FELODIPIN AL 5 RETARD	5 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. ELIB. PREL.		5 mg
PLENDIL	5 mg		ASTRAZENECA AB	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		5 mg
SISTAR 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
C08CA02 FELODIPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		5 mg
AURONAL 5 mg	5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
MIVARA 5 mg	5 mg		STADA ARZNEIMITTEL AG	
PRESID(R) 5 mg	5 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
50 C08CA05	NIFEDIPINUM			
C08CA05 NIFEDIPINUM		COMPR. ELIB. MODIF.		20 mg
ADALAT CR 20	20 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
C08CA05 NIFEDIPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		20 mg
ADALAT(R) RETARD	20 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
NIFEDIPIN RETARD TERAPIA 20 mg	20 mg		TERAPIA SA	
C08CA05 NIFEDIPINUM		DRAJ.		20 mg
EPILAT RETARD	20 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
C08CA05 NIFEDIPINUM		COMPR. ELIB. MODIF.		30 mg
ADALAT CR 30	30 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
C08CA05 NIFEDIPINUM		COMPR. ELIB. MODIF.		20 mg
ADALAT CR 20	20 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
C08CA05 NIFEDIPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		20 mg
ADALAT(R) RETARD	20 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
NIFEDIPIN RETARD TERAPIA 20 mg	20 mg		TERAPIA SA	
51 C08DA01	VERAPAMILUM			
Efectele de inhibare a funcției miocardice ale acestui medicament se cumulează cu cele ale beta-blocantelor				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului				
C08DA01 VERAPAMILUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		240 mg
ISOPTIN RR	240 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
VEROGALID(R) ER 240 mg	240 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
C08DA01 VERAPAMILUM		COMPR. FILM.		40 mg
ISOPTIN(R) 40 mg	40 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
VERAPAMIL AL 40	40 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
C08DA01 VERAPAMILUM		COMPR. FILM.		80 mg
ISOPTIN(R) 80 mg	80 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
VERAPAMIL AL 80	80 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
52 C08DB01	DILTIAZEMUM			
Efectele de inhibare a funcției miocardice ale acestui medicament se cumulează cu cele ale beta-blocantelor				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului				
C08DB01 DILTIAZEMUM		COMPR.		60 mg

DILTIAZEM ALKALOID 60 mg	60 mg		ALKALOID DOO	
DILTIAZEM EIPICO 60 mg	60 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
DILTIAZEM LPH 60 mg	60 mg		LABORMED PHARMA SA	
DILZEM 60 mg	60 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
C08DB01 DILTIAZEMUM		COMPR.		90 mg
DILTIAZEM ALKALOID 90 mg	90 mg		ALKALOID DOO	
C08DB01 DILTIAZEMUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		90 mg
DILZEM 90 mg RETARD	90 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
53 C09AA01	CAPTOPRILUM			

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		12,5 mg
CAPTOPRIL MCC 12,5 mg	12,5 mg		MAGISTRA C & C	
C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		12,5 mg
CAPTOPRIL 12,5 mg	12,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		25 mg
CAPTOPRIL - AC 25 mg	25 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
CAPTOPRIL SINTOFARM 25 mg	25 mg		SINTOFARM SA	
CAPTOPRIL 25 EEL	25 mg		BIO EEL SRL	
CAPTOPRIL 25 mg	25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
CAPTOPRIL LPH 25 mg	25 mg		LABORMED PHARMA SA	
CAPTOPRIL MCC 25 mg	25 mg		MAGISTRA C & C	
C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		50 mg
CAPTOPRIL 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		50 mg
CAPTOPRIL - AC 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
CAPTOPRIL 50 EEL	50 mg		BIO EEL SRL	
CAPTOPRIL 50 mg	50 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
CAPTOPRIL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	
CAPTOPRIL MCC 50 mg	50 mg		MAGISTRA C & C	
54 C09AA02	ENALAPRILUM			

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA02 ENALAPRILUM		SOL. INJ.		1,25 mg/ml
ENAP (R)	1,25 mg/ml		KRKA D.D.	
C09AA02 ENALAPRILUM		COMPR.		10 mg
EDNYT (R) 10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
ENAHEXAL (R) 10 mg	10 mg		HEXAL AG	
ENALA TAD 10	10 mg		TAD PHARMA GMBH	
ENALAP	10 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
ENALAPRIL 10 mg	10 mg		MAGISTRA C & C	
ENALAPRIL AL 10	10 mg		ALIUD (R) PHARMA GMBH & CO.KG	
ENALAPRIL FABIOL 10 mg	10 mg		FABIOL SA	

ENALAPRIL LPH 10 mg	10 mg		LABORMED PHARMA SA
ENALAPRIL SANDOZ 10 mg	10 mg		SANDOZ SRL
ENALAPRIL TERAPIA 10 mg	10 mg		TERAPIA SA
ENAM 10 mg	10 mg		REPREZENTANTA DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
ENAP 10 mg	10 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 10 mg	10 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C09AA02 ENALAPRILUM		COMPR.	2,5 mg
EDNYT(R) 2,5 mg	2,5 mg		GEDEON RICHTER LTD.
C09AA02 ENALAPRILUM		COMPR.	20 mg
EDNYT(R) 20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER LTD.
ENAHEXAL(R) 20 mg	20 mg		HEXAL AG
ENALA TAD 20	20 mg		TAD PHARMA GMBH
ENALAPRIL	20 mg		OZONE LABORATORIES LTD.
ENALAPRIL 20 mg	20 mg		MAGISTRA C & C
ENALAPRIL AL 20	20 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG
ENALAPRIL FABIOL 20 mg	20 mg		FABIOL SA
ENALAPRIL LPH 20 mg	20 mg		LABORMED PHARMA SA
ENALAPRIL SANDOZ 20 mg	20 mg		SANDOZ SRL
ENALAPRIL TERAPIA 20 mg	20 mg		TERAPIA SA
ENAP 20 mg	20 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 20 mg	20 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C09AA02 ENALAPRILUM		COMPR.	5 mg
EDNYT(R) 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER LTD.
ENAHEXAL(R) 5 mg	5 mg		HEXAL AG
ENALA TAD 5	5 mg		TAD PHARMA GMBH
ENALAPRIL 5 mg	5 mg		OZONE LABORATORIES LTD.
ENALAPRIL AL 5	5 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG
ENALAPRIL LPH(R) 5 mg	5 mg		LABORMED PHARMA SA
ENALAPRIL SANDOZ 5 mg	5 mg		SANDOZ SRL
ENAP 5 mg	5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 5 mg	5 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

55 C09AA03 LISINOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.	10 mg
LISIGAMMA 10 mg	10 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
LISINOPRIL 10 MEDO	10 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 10 mg	10 mg		ANTIBIOTICE SA
LISINOPRIL SANDOZ 10 mg	10 mg		HEXAL AG
LISIREN 10 mg	10 mg		AC HELCOR SRL
MEDAPRIL 10	10 mg		MEDOCHEMIE LTD.
RANOLIP	10 mg		RANBAXY U.K. LIMITED
SINOPRYL(R) 10	10 mg		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
TONOLYSIN 10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER LTD.
C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.	2,5 mg

TONOLYSIN 2,5 mg	2,5 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.		20 mg
LISIGAMMA 20 mg	20 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
LISINOPRIL 20 MEDO	20 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 20 mg	20 mg		ANTIBIOTICE SA	
LISINOPRIL SANDOZ 20 mg	20 mg		HEXAL AG	
LISIREN 20 mg	20 mg		AC HELCOR SRL	
MEDAPRIL 20	20 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
RANOLIP	20 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
TONOLYSIN 20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.		40 mg
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 40 mg	40 mg		ANTIBIOTICE SA	
C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.		5 mg
LISIGAMMA 5 mg	5 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
LISINOPRIL 5 MEDO	5 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
LISINOPRIL SANDOZ 5 mg	5 mg		HEXAL AG	
MEDAPRIL 5	5 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
RANOLIP	5 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
TONOLYSIN 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
56 C09AA05 RAMIPRILUM				

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA05 RAMIPRILUM		COMPR. FILM.		1,25 mg
RAMIRAN 1,25 mg	1,25 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
C09AA05 RAMIPRILUM		COMPR.		10 mg
EMREN 10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
VIVACE 10 mg	10 mg		ACTAVIS GROUP HF	
C09AA05 RAMIPRILUM		COMPR.		10 mg
AMPRIIL 10 mg	10 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
PIRAMIL 10 mg	10 mg		SANDOZ SRL	
RAMIGAMMA 10 mg	10 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
RAMIPRIL-AC 10 mg	10 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
TRITACE 10	10 mg		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
ZENRA 10	10 mg		ZENTIVA S.A.	
C09AA05 RAMIPRILUM		COMPR. FILM.		10 mg
RAMIRAN 10 mg	10 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
C09AA05 RAMIPRILUM		COMPR.		2,5 mg
EMREN 2,5 mg	2,5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
VIVACE 2,5 mg	2,5 mg		ACTAVIS GROUP HF	
C09AA05 RAMIPRILUM		COMPR.		2,5 mg
AMPRIIL 2,5 mg	2,5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
PIRAMIL 2,5 mg	2,5 mg		SANDOZ SRL	
RAMIPRIL-AC 2,5 mg	2,5 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
TRITACE (R) 2,5	2,5 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
ZENRA 2,5	2,5 mg		ZENTIVA S.A.	

C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR. FILM.		2,5 mg
	RAMIRAN 2,5 mg	2,5 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR.		5 mg
	EMREN 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
	VIVACE 5 mg	5 mg		ACTAVIS GROUP HF	
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR.		5 mg
	AMPRIIL 5 mg	5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	PIRAMIL 5 mg	5 mg		SANDOZ SRL	
	RAMIGAMMA 5 mg	5 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
	RAMIPRIL-AC 5 mg	5 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
	TRITACE (R) 5	5 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
	ZENRA 5	5 mg		ZENTIVA S.A.	
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR. FILM.		5 mg
	RAMIRAN 5 mg	5 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
57	C09AA06	QUINAPRILUM			

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA06	QUINAPRILUM		COMPR. FILM.		10 mg
	QUINAPRIL SANDOZ 10 mg	10 mg		HEXAL AG	
C09AA06	QUINAPRILUM		COMPR. FILM.		10 mg
	ACCUPRO 10 mg	10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	AQUIRIL 10 mg	10 mg		LABORMED PHARMA SA	
	QUINARAN 10 mg	10 mg		RANBAXY UK LIMITED	
C09AA06	QUINAPRILUM		COMPR. FILM.		20 mg
	QUINAPRIL SANDOZ 20 mg	20 mg		HEXAL AG	
C09AA06	QUINAPRILUM		COMPR. FILM.		20 mg
	ACCUPRO (R) 20	20 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	QUINARAN 20 mg	20 mg		RANBAXY UK LIMITED	
C09AA06	QUINAPRILUM		COMPR. FILM.		40 mg
	QUINAPRIL SANDOZ 40 mg	40 mg		HEXAL AG	
C09AA06	QUINAPRILUM		COMPR. FILM.		40 mg
	QUINARAN 40 mg	40 mg		RANBAXY UK LIMITED	
C09AA06	QUINAPRILUM		COMPR. FILM.		5 mg
	QUINAPRIL SANDOZ 5 mg	5 mg		HEXAL AG	
C09AA06	QUINAPRILUM		COMPR. FILM.		5 mg
	ACCUPRO (R) 5	5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	QUINARAN 5 mg	5 mg		RANBAXY UK LIMITED	
58	C09AA09	FOSINOPRILUM			

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA09	FOSINOPRILUM		COMPR.		10 mg
	FOSINOPRIL TERAPIA 10 mg	10 mg		TERAPIA SA	
	FOSYPRIL 10 mg	10 mg		TERAPIA S.A.	

MONOPRIL 10 mg	10 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
C09AA09 FOSINOPRILUM		COMPR.		20 mg
FOSINOPRIL TERAPIA 20 mg	20 mg		TERAPIA SA	
FOSINOPRIL TEVA 20 mg	20 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
FOSYPRIL 20 mg	20 mg		TERAPIA S.A.	
MONOPRIL 20 mg	20 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT	
59 C09BA02	COMBINAȚII (ENALAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)			
Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului				
C09BA02 COMBINAȚII		COMPR.		10 mg/25 mg
(ENALAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
ENALAPRIL HCT SANDOZ 10 mg/25 mg	10 mg/25 mg		HEXAL AG	
C09BA02 COMBINAȚII		COMPR.		10 mg+12,5 mg
(ENALAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
ENAP HL	10 mg+12,5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
C09BA02 COMBINAȚII		COMPR.		10 mg+25 mg
(ENALAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
ENAP H	10 mg+25 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
C09BA02 COMBINAȚII		COMPR.		20 mg/12,5 mg
(ENALAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
ENAP (R) HL 20 mg/12,5 mg	20 mg/12,5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
C09BA02 COMBINAȚII		COMPR.		20 mg/12,5 mg
(ENALAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
ENALAPRIL				
HCT SANDOZ 20 mg/12,5 mg	20 mg/12,5 mg		HEXAL AG	
C09BA02 COMBINAȚII		COMPR.		
(ENALAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
VIMAPRIL H			VIM SPECTRUM SRL	
VIMAPRIL HL			VIM SPECTRUM SRL	
60 C09BA05	COMBINAȚII (RAMIPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)			
Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului				
C09BA05 COMBINAȚII		COMPR.		2,5 mg/12,5 mg
(RAMIPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
HARTIL HCT 2,5 mg/12,5 mg	2,5 mg/12,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
PIRAMIL HCT 2,5 mg/12,5 mg	2,5 mg/12,5 mg		HEXAL AG	
RAMIPRIL HCT-MEDOCHEMIE	2,5 mg/12,5 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
C09BA05 COMBINAȚII		COMPR.		2,5 mg+12,5 mg
(RAMIPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
AMPRIIL HL	2,5 mg+12,5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
C09BA05 COMBINAȚII		COMPR.		5 mg/25 mg
(RAMIPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
HARTIL HCT 5 mg/25 mg	5 mg/25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	

PIRAMIL HCT 5 mg/25 mg	5 mg/25 mg		HEXAL AG	
RAMIPRIL HCT-MEDOCHEMIE	5 mg/25 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
C09BA05 COMBINAȚII (RAMIPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)		COMPR.		5 mg+25 mg
AMPRIL HD	5 mg+25 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
61 C09CA01 LOSARTANUM				
C09CA01 LOSARTANUM		COMPR. FILM.		50 mg
COZAAR	50 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
62 C10AA01 SIMVASTATINUM				Protocol: CE01E
Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului				
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		10 mg
SIMVASTATIN 10 mg	10 mg		TERAPIA S.A.	
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		10 mg
SIMGAL(R) 10 mg	10 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SIMVA TAD 10 mg	10 mg		TAD PHARMA GMBH	
SIMVACARD(R) 10	10 mg		ZENTIVA AS	
SIMVAGAMMA 10 mg	10 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
SIMVAHEXAL(R) 10 mg	10 mg		HEXAL AG	
SIMVASTATIN LPH 10 mg	10 mg		LABORMED PHARMA SA	
SIMVOR 10 mg	10 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
SINTENAL 10 mg	10 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
VABADIN 10 mg	10 mg		MENARINI INTERNAȚIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.	
VASILIP 10 mg	10 mg		KRKA D.D.	
ZAREDIL 10 mg	10 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
ZEPLAN(R) 10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
ZOCOR 10 mg	10 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		20 mg
SIMVASTATIN 20 mg	20 mg		TERAPIA S.A.	
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		20 mg
SIMCOR 20 mg	20 mg		ANTIBIOTICE SA	
SIMGAL(R) 20 mg	20 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SIMVA TAD 20 mg	20 mg		TAD PHARMA GMBH	
SIMVACARD(R) 20	20 mg		ZENTIVA AS	
SIMVAGAMMA 20 mg	20 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
SIMVAHEXAL(R) 20 mg	20 mg		HEXAL AG	
SIMVASTATIN LPH 20 mg	20 mg		LABORMED PHARMA SA	
SIMVOR 20 mg	20 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
SINTENAL 20 mg	20 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
VABADIN 20 mg	20 mg		MENARINI INTERNAȚIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.	
VASILIP 20 mg	20 mg		KRKA D.D.	
ZAREDIL 20 mg	20 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
ZEPLAN(R) 20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
ZOCOR 20 mg	20 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		30 mg

SIMVAHEXAL(R) 30 mg	30 mg		HEXAL AG	
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		40 mg
SIMVASTATIN 40 mg	40 mg		TERAPIA S.A.	
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		40 mg
SIMCOR 40 mg	40 mg		ANTIBIOTICE S.A.	
SIMGAL(R) 40 mg	40 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SIMVA TAD 40 mg	40 mg		TAD PHARMA GMBH	
SIMVACARD(R) 40	40 mg		ZENTIVA AS	
SIMVAGAMMA 40 mg	40 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
SIMVAHEXAL(R) 40 mg	40 mg		HEXAL AG	
SIMVASTATIN LPH 40 mg	40 mg		LABORMED PHARMA S.A.	
SIMVOR 40 mg	40 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
SINTENAL 40 mg	40 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
VABADIN 40 mg	40 mg		MENARINI INTERNAȚIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.	
VASILIP(R) 40 mg	40 mg		KRKA D.D.	
ZAREDIL 40 mg	40 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
ZEPLAN(R) 40 mg	40 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
ZOCOR FORTE	40 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		5 mg
SIMVOR 5 mg	5 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
C10AA01 SIMVASTATINUM		COMPR. FILM.		80 mg
SIMVASTATIN LPH 80 mg	80 mg		LABORMED PHARMA S.A.	

63 C10AA02 LOVASTATINUM Protocol: CE01E
 Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere

a medicamentelor hipolipemiante.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA02 LOVASTATINUM		COMPR.		20 mg
MEDOSTATIN	20 mg		MEDOCHEMIE LTD.	

64 C10AA03 PRAVASTATINUM Protocol: CE01E
 Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere

a medicamentelor hipolipemiante.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA03 PRAVASTATINUM		COMPR.		10 mg
PRALIP 10 mg	10 mg		SANDOZ SRL	
PRAVATOR 10 mg	10 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
C10AA03 PRAVASTATINUM		COMPR.		20 mg
PRALIP 20 mg	20 mg		SANDOZ SRL	
PRAVATOR 20 mg	20 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
C10AA03 PRAVASTATINUM		COMPR.		40 mg
PRALIP 40 mg	40 mg		SANDOZ SRL	
PRAVATOR 40 mg	40 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	

65 C10AB05 FENOFIBRATUM Protocol: CE01E
 Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere

a medicamentelor hipolipemiante.

NOTA: Riscul de toxicitate musculară severă crește dacă fenofibratum este utilizat simultan cu inhibitori de HMG CoA reductaza sau alți
fibrati. Terapia combinată trebuie folosită cu precauție la pacienții cu dislipidemie mixta severă combinată cu risc cardiovascular înalt, în absența antecedentelor de afecțiune musculară. Pacienții vor fi monitorizați regulat pentru semne cronice

de toxicitate musculară

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AB05	FENOFIBRATUM		CAPS.		100 mg
LIPANTHYL(R) 100		100 mg		LAB. FOURNIER SA	
C10AB05	FENOFIBRATUM		CAPS.		160 mg
LIPOFIB 160 mg		160 mg		TERAPIA S.A.	
C10AB05	FENOFIBRATUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		160 mg
LIPANTHYL(R) SUPRA 160 mg		160 mg		LAB. FOURNIER SA	
C10AB05	FENOFIBRATUM		CAPS.		200 mg
LIPOFIB 200 mg		200 mg		TERAPIA S.A.	
C10AB05	FENOFIBRATUM		CAPS. PULB. MICRONIZATĂ		200 mg
FENOFIBRAT LPH 200 mg		200 mg		LABORMED PHARMA SA	
LIPANTHYL 200 M		200 mg		LAB. FOURNIER SA	
LIPIVIM		200 mg		VIM SPECTRUM SRL	
66	D01AC02	MICONAZOLUM			
D01AC02	MICONAZOLUM		CREMA		20 mg/g
MICONAL ECOBI		20 mg/g		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
D01AC02	MICONAZOLUM		CREMA		2%
MEDACTER		2%		FARAN LABORATORIES S.A.	
MICONAZOL NITRAT 2%		2%		SLAVIA PHARM SRL	
D01AC02	MICONAZOLUM		GEL		2%
DERMOZOL		2%		PHARCO IMPEX 93 S.R.L.	
67	D01AC10	BIFONAZOLUM			
D01AC10	BIFONAZOLUM		SOL. CUT.		0,01 g/ml
MYCOSPOR		0,01 g/ml		BAYER HEALTHCARE AG	
D01AC10	BIFONAZOLUM		CREMA		100 g
MYCO - FLUSEMIDON		100 g		ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS	
D01AC10	BIFONAZOLUM		CREMA		10 mg/g
BIAZOL 10 mg/g		10 mg/g		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
D01AC10	BIFONAZOLUM		CREMA		1%
MYCOSPOR		1%		BAYER HEALTHCARE AG	
68	D06BB03	ACICLOVIRUM			
D06BB03	ACICLOVIRUM		CREMA		50 mg/g
ACICLOVIR HYPERION		50 mg/g		HYPERION S.A.	
ACIKLOVIR CREMA		50 mg/g		A & G MED TRADING S.R.L.	
D06BB03	ACICLOVIRUM		CREMA		5%
ACICLOVIR		5%		OZONE LABORATORIES LTD.	
ACICLOVIR 5%		5%		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
CLOVIRAL(R) 5%		5%		ANTIBIOTICE SA	
ZOVIRAX		5%		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
69	D07AA02	HYDROCORTISONUM			
D07AA02	HYDROCORTISONUM		UNGUENT		1,00%

Protocol: D001L

HIDROCORTIZON 1%	1%		ANTIBIOTICE SA	
70 D07AC01	BETAMETHASONUM			Protocol: D001L
D07AC01 BETAMETHASONUM		CREMA		0,5 mg/g
BELODERM CREMA	0,5 mg/g		A & G MED TRADING S.R.L.	
D07AC01 BETAMETHASONUM		UNGUENT		0,5 mg/g
BELODERM UNGUENT	0,5 mg/g		A & G MED TRADING S.R.L.	
D07AC01 BETAMETHASONUM		CREMA		0,1%
BETADERM	0,1%		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
D07AC01 BETAMETHASONUM		UNGUENT		0,1%
BETADERM	0,1%		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
71 G01AF04	MICONAZOLUM			
G01AF04 MICONAZOLUM		CAPS. MOI VAG.		1,2 g
MICONAL ECOBI	1,2 g		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
G01AF04 MICONAZOLUM		CREMA VAG.		20 mg/g
MICONAL ECOBI	20 mg/g		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
G01AF04 MICONAZOLUM		SOL. VAGINALA		2 mg/ml
MICONAL ECOBI	2 mg/ml		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
G01AF04 MICONAZOLUM		OVULE		50 mg
MICONAL ECOBI	50 mg		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
G01AF04 MICONAZOLUM		CREMA VAG.		2%
MEDACTER	2%		FARAN LABORATORIES S.A.	
MYCOHEAL	2%		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.	
72 G02AB03	ERGOMETRINUM			
G02AB03 ERGOMETRINUM		SOL. INJ.		0,2 mg/ml
MALEAT DE ERGOMETRINA	0,2 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
73 G03BA03	TESTOSTERONUM*			
G03BA03 TESTOSTERONUM		SOL. INJ.		1000 mg/4 ml
NEBIDO 1000 mg/4 ml	1000 mg/4 ml		SCHERING AG	
G03BA03 TESTOSTERONUM		CAPS. MOI		40 mg
UNDESTOR (R) TESTOCAPS (R)	40 mg		ORGANON NV	
Prescriere limitată: Deficit androgenic la bărbați de cauză primară testiculară sau secundară hipotalamo-hipofizară (confirmat prin nivel plasmatic al testosteronului la cel puțin 2 determinări în două dimineți diferite mai mic sau egal cu limita inferioară a valorilor reactivului utilizat).				
Prescriere limitată: Micropenis, inducerea pubertății sau întârzierea constituțională a creșterii sau a pubertății la băieți sub 18 ani.				
G03BA03 TESTOSTERONUM		GEL		50 mg
ANDROGEL 50 mg	50 mg		LAB. BESINS INTERNAȚIONAL	
74 G03CA03	ESTRADIOLUM *			
Prescriere limitată: Utilizat în simptomele caracteristice post-menopauzei, în cazul în care terapia estrogenică în doze reduse a demonstrat intoleranța la administrarea orală cu estrogeni. Această limitare este valabilă doar pentru formele farmaceutice Sistem terapeutic transdermic și plasture transdermic.				
NOTA: Estradiol trebuie folosit împreună cu un progestativ oral la femeile nehisterectomizate.				
G03CA03 ESTRADIOLUM		GEL		0,06%
OESTROGEL (R)	0,06%		LAB. BESINS INTERNAȚIONAL	
G03CA03 ESTRADIOLUM		GEL		0,1%

ESTREVA (R)	0,1%		LAB. THERAMEX	
G03CA03 ESTRADIOLUM		COMPR. FILM.		1 mg
ESTROFEM 1 mg	1 mg		NOVO NORDISK A/S	
G03CA03 ESTRADIOLUM		COMPR. VAG.		25 mg
VAGIFEM	25 mg		NOVO NORDISK A/S	
G03CA03 ESTRADIOLUM		IMPLANT		25 mg
RISELLE 25 mg	25 mg		ORGANON NV	
G03CA03 ESTRADIOLUM		PLASTURE TRANSDERM.		50 mg/24ore
CLIMARA	50 mg/24 ore		SCHERING AG	
75 G04CAN1	DOXAZOSINUM			
G04CAN1 DOXAZOSINUM		COMPR.		1 mg
DOXAZOSIN 1 MEDOCHEMIE	1 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
DOXAZOSIN AL 1	1 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
KAMIREN	1 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
MAGUROL	1 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
G04CAN1 DOXAZOSINUM		COMPR.		2 mg
DOXAZOSIN 2 MEDOCHEMIE	2 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
DOXAZOSIN AL 2	2 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
DOXAZOSIN SANDOZ 2 mg	2 mg		HEXAL AG	
KAMIREN	2 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
MAGUROL	2 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
G04CAN1 DOXAZOSINUM		COMPR.		4 mg
DOXAZOSIN 4 MEDOCHEMIE	4 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
DOXAZOSIN AL 4	4 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
KAMIREN	4 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
MAGUROL	4 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
G04CAN1 DOXAZOSINUM		COMPR. ELIB. MODIF.		4 mg
CARDURA XL 4 mg	4 mg		PFIZER H.C.P. CORPORATION	
G04CAN1 DOXAZOSINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		4 mg
KAMIREN XL 4 mg	4 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
G04CAN1 DOXAZOSINUM		COMPR.		1 mg
DOXAZOSIN 1 MEDOCHEMIE	1 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
DOXAZOSIN AL 1	1 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
KAMIREN	1 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
MAGUROL	1 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
G04CAN1 DOXAZOSINUM		COMPR.		2 mg
DOXAZOSIN 2 MEDOCHEMIE	2 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
DOXAZOSIN AL 2	2 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
DOXAZOSIN SANDOZ 2 mg	2 mg		HEXAL AG	
KAMIREN	2 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
MAGUROL	2 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
G04CAN1 DOXAZOSINUM		COMPR.		4 mg
DOXAZOSIN 4 MEDOCHEMIE	4 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
DOXAZOSIN AL 4	4 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
DOXAZOSIN SANDOZ 4 mg	4 mg		HEXAL AG	
KAMIREN	4 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
MAGUROL	4 mg		MEDOCHEMIE LTD.	

G04CAN1	DOXAZOSINUM		COMPR. ELIB. MODIF.		4 mg
CARDURA XL	4 mg	4 mg		PFIZER H.C.P. CORPORATION	
G04CAN1	DOXAZOSINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		4 mg
KAMIREN XL	4 mg	4 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
76	H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM*			
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		125 mg
LEMOD SOLU	125 mg	125 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ		125 mg/2 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		125 mg/2 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		20 mg
LEMOD SOLU	20 mg	20 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ		250 mg/4 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		250 mg/4 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		40 mg
LEMOD SOLU	40 mg	40 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ		40 mg/1 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		40 mg/1 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		500 mg
LEMOD SOLU	500 mg	500 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		500 mg/7,8 ml
SOLU - MEDROL 500 mg/7,8 ml		500 mg/7,8 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
77	H02AB07	PREDNISONUM			
H02AB07	PREDNISONUM		COMPR.		5 mg
N - PREDNISON		5 mg		MEDUMAN SA	
PREDNISON	5 mg	5 mg		SINTOFARM SA	
PREDNISON ARENA	5 mg	5 mg		ARENA GROUP SA	
PREDNISON GEDEON RICHTER	5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
PREDNISON MAGISTRA	5 mg	5 mg		MAGISTRA C & C	
78	H02AB09	HYDROCORTISONUM*			
H02AB09	HYDROCORTISONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		100 mg
HYDROCORTISONE	100 mg	100 mg		HEMOFARM S.R.L.	
HYDROCORTISONE SUCCINAT SODIC		100 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
H02AB09	HYDROCORTISONUM		SOL. INJ. I.V.		25 mg/5 ml
HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT		25 mg/5 ml		ZENTIVA S.A.	
H02AB09	HYDROCORTISONUM		LIOF. PT. SOL. INJ. + SOLV.		500 mg
HYDROCORTISONE	500 mg	500 mg		HEMOFARM S.R.L.	
79	J01AA02	DOXYCYCLINUM			
J01AA02	DOXYCYCLINUM		CAPS.		100 mg
DOXICICLINA		100 mg		EUROPHARM SA	
DOXICICLINA	100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
DOXICICLINA SANDOZ	100 mg	100 mg		SANDOZ SRL	
J01AA02	DOXYCYCLINUM		COMPR. DISP.		100 mg
UNIDOX SOLUTAB		100 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
J01AA02	DOXYCYCLINUM		CAPS.		100 mg
DOXICICLINA		100 mg		ARENA GROUP SA	
DOXICICLINA	100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
DOXICICLINA SANDOZ	100 mg	100 mg		SANDOZ SRL	

J01AA02 DOXYCYCLINUM UNIDOX SOLUTAB	100 mg	COMPR. DISP.	ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	100 mg
J01AA02 DOXYCYCLINUM DOXICICLINA	100 mg	CAPS.	ARENA GROUP SA	100 mg
DOXICICLINA 100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
DOXICICLINA SANDOZ 100 mg	100 mg		SANDOZ SRL	
J01AA02 DOXYCYCLINUM UNIDOX SOLUTAB	100 mg	COMPR. DISP.	ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	100 mg
80 J01CA04 J01CA04 AMOXICILLINUM	AMOXICILLINUM	COMPR. FILM.		1000 mg
OSPAMOX 1000 mg	1000 mg		SANDOZ GMBH	
J01CA04 AMOXICILLINUM AMOXICILINĂ 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	OZONE LABORATORIES LTD.	125 mg/5 ml
AMOXICILINĂ SANDOZ 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		SANDOZ S.R.L.	
PULBERE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ JULPHAMOX	125 mg/5 ml		GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.	
OSPAMOX(R) 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		SANDOZ GMBH	
J01CA04 AMOXICILLINUM MOXILEN	125 mg/5 ml	PULB. SUSP.	MEDOCHEMIE LTD.	125 mg/5 ml
J01CA04 AMOXICILLINUM AMOXICILINĂ	250 mg	CAPS.	EUROPHARM SA	250 mg
AMOXICILINĂ SANDOZ 250 mg CAPSULE	250 mg		SANDOZ SRL	
AMOXICILINĂ 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
AMOXICILINĂ ANTIBIOTICE 250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA	
AMOXICILINĂ ARENA 250 mg	250 mg		ARENA GROUP SA	
AMOXICILINĂ MEDICO UNO 250 mg	250 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
OSPAMOX 250 mg	250 mg		SANDOZ GMBH	
J01CA04 AMOXICILLINUM AMOXICILINĂ SANDOZ 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	SANDOZ S.R.L.	250 mg/5 ml
PULBERE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ AMOXICILINĂ 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		OZONE LABORATORIES LTD.	
E - MOX	250 mg/5 ml		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
JULPHAMOX	250 mg/5 ml		GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.	
OSPAMOX 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		SANDOZ GMBH	
J01CA04 AMOXICILLINUM MOXILEN FORTE	250 mg/5 ml	PULB. SUSP.	MEDOCHEMIE LTD.	250 mg/5 ml
J01CA04 AMOXICILLINUM AMOXICILINĂ ANTIBIOTICE 500 mg	500 mg	CAPS.	ANTIBIOTICE SA	500 mg
AMOXICILINĂ ARENA 500 mg	500 mg		ARENA GROUP SA	
AMOXICILINĂ FORTE 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
AMOXICILINĂ SANDOZ 500 mg CAPSULE	500 mg		SANDOZ SRL	
E - MOX	500 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
EPHAMOX	500 mg		EUROPHARM SA	
MOXILEN	500 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
J01CA04 AMOXICILLINUM OSPAMOX 500 mg	500 mg	COMPR. FILM.	SANDOZ GMBH	500 mg
J01CA04 AMOXICILLINUM		COMPR. PT. DISPERSIE ORALĂ		1000 mg

DUOMOX 1000 mg	1000 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV	
J01CA04 AMOXICILLINUM		COMPR. PT. DISPERSIE ORALĂ		250 mg
DUOMOX 250 mg	250 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV	
J01CA04 AMOXICILLINUM		COMPR. PT. DISPERSIE ORALĂ		500 mg
DUOMOX 500 mg	500 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV	
J01CA04 AMOXICILLINUM		COMPR. PT. DISPERSIE ORALĂ		750 mg
DUOMOX 750 mg	750 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV	
81 J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINUM			
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		COMPR.		1000000 ui
PENICILINĂ V 1000000 U.I.	1000000 ui		EUROPHARM SA	
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		COMPR. FILM.		1000000 ui
OSPEN(R) 1000	1000000 ui		SANDOZ GMBH	
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		COMPR. FILM.		1500000 ui
OSPEN(R) 1500	1500000 ui		SANDOZ GMBH	
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		SIROP		400000 ui/5 ml
OSPEN 400	400000 ui/5 ml		SANDOZ GMBH	
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		COMPR. FILM.		500000 ui
OSPEN(R) 500	500000 ui		SANDOZ GMBH	
82 J01CE08	BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM			
J01CE08 BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM		PULB. PT. SUSP. INJ.		1200000 ui
MOLDAMIN(R)	1200000 ui		ANTIBIOTICE SA	
J01CE08 BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM		PULB. PT. SUSP. INJ.		600000 ui
MOLDAMIN(R)	600000 ui		ANTIBIOTICE SA	
83 J01CF04	OXACILLINUM			
J01CF04 OXACILLINUM		CAPS.		250 mg
OXACILINA	250 mg		FARMACOM SA	
OXACILINA 250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA	
OXACILINA ARENA 250 mg	250 mg		ARENA GROUP SA	
OXACILINA FARMEX 250 mg	250 mg		FARMEX COMPANY SRL	
OXACILINA SANDOZ 250 mg	250 mg		SANDOZ SRL	
J01CF04 OXACILLINUM		CAPS.		500 mg
OXACILINA 500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
OXACILINA ARENA 500 mg	500 mg		ARENA GROUP SA	
OXACILINA FORTE 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
OXACILINA SANDOZ 500 mg	500 mg		SANDOZ SRL	
OXALIN 500 mg	500 mg		EUROPHARM SA	
J01CF04 OXACILLINUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.I.M./I.V.		1 g
OXACILINA ANTIBIOTICE 1 g	1 g		ANTIBIOTICE SA	
84 J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM			
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată a infecțiilor bacteriene atunci când este suspectată rezistența la amoxicilină.				
Infecții la care este dovedită rezistența la amoxicilină.				
A fost raportată hepatotoxicitate la acest medicament.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. FILM.		1000 mg
AMOKSIKLAV 2 x 1000 mg	1000 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
MEDOCLAV 1000 mg	1000 mg		MEDOCHEMIE LTD.	

J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	COMPR. FILM. ELIB. PREL.	1062,5 mg
	AUGMENTIN (TM) SR		BEECHAM GROUP PLC
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	125 mg+31,25/5 ml
	MEDOCLAV 156,25 mg/5 ml		MEDOCHEMIE LTD.
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	156,25 mg/5 ml
	AMOKSIKLAV 156,25 mg/5 ml		LEK PHARMACEUTICALS D.D.
	BIOCLAVID 156,25 mg/5 ml		SANDOZ GMBH
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	COMPR. DISP.	250/62,5 mg
	FORCID SOLUTAB 250/62,5		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	COMPR. FILM.	250 mg+125 mg
	MEDOCLAV 375 mg		MEDOCHEMIE LTD.
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	250 mg+62,5 mg/5 ml
	MEDOCLAV FORTE 312,5 mg/5 ml		MEDOCHEMIE LTD.
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	312,5 mg/5 ml
	BIOCLAVID 312,5 mg/5 ml		SANDOZ GMBH
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	312,5 mg/5 ml
	AMOKSIKLAV 312,5 mg/5 ml		LEK PHARMACEUTICALS D.D.
	ENHANCIN 312,5 mg/5 ml		RANBAXY UK LIMITED
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	400 mg+57 mg/5 ml
	AUGMENTIN BIS		SMITHKLINE BEECHAM PLC
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	COMPR. DISP.	500/125 mg
	FORCID SOLUTAB 500/125		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	COMPR. FILM.	500 mg+125 mg
	AUGMENTIN 625 mg		BEECHAM GROUP PLC
	MEDOCLAV 625 mg		MEDOCHEMIE LTD.
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	COMPR. FILM.	625 mg
	AMOKSIKLAV 2 x 625 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.
	BIOCLAVID 625 mg		SANDOZ GMBH
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	642,90 mg/5 ml
	AUGMENTIN (R) ES		SMITHKLINE BEECHAM PLC
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	COMPR. DISP.	875 mg+125 mg
	FORCID SOLUTAB 875/125		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV
J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	COMPR. FILM.	875 mg+125 mg
	AUGMENTIN 1 g		BEECHAM GROUP PLC
85	J01DB01	CEFALEXINUM	
J01DB01	CEFALEXINUM	COMPR. FILM.	1000 mg
	OSPEXIN 1000 mg		SANDOZ GMBH
J01DB01	CEFALEXINUM	GRAN. PT. SUSP. ORALĂ	125 mg/5 ml
	CEFALEXIN SANDOZ 125 mg/5 ml		SANDOZ SRL
	GRANULE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ		
	KEFLEX (R) 125 mg/5 ml		ACTAVIS GROUP HF
	OSPEXIN (R) 125 mg/5 ml		SANDOZ GMBH
J01DB01	CEFALEXINUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	125 mg/5 ml
	CEFALEXIN 125 mg/5 ml		OZONE LABORATORIES LTD.
J01DB01	CEFALEXINUM	CAPS.	250 mg
	CEFALEXIN 250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.
	CEFALEXIN SANDOZ 250 mg CAPSULE		SANDOZ SRL

CEFALEXINA 250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA	
CEFALEXINA ARENA 250 mg	250 mg		ARENA GROUP SA	
CEFALEXINA MEDICO UNO 250 mg	250 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
OSPEXIN(R) 250 mg	250 mg		SANDOZ GMBH	
SPORIDEX 250 mg	250 mg		TERAPIA S.A.	
J01DB01 CEFALEXINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
CEFALEXIN SANDOZ 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		SANDOZ SRL	
GRANULE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ				
KEFLEX(R) 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		ACTAVIS GROUP HF	
OSPEXIN(R) 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		SANDOZ GMBH	
J01DB01 CEFALEXINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
CEFALEXIN 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		OZONE LABORATORIES LTD.	
J01DB01 CEFALEXINUM		CAPS.		500 mg
CEFALEXIN 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CEFALEXINA 500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
CEFALEXINA ARENA 500 mg	500 mg		ARENA GROUP SA	
SPORIDEX 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
J01DB01 CEFALEXINUM		COMPR. FILM.		500 mg
CEFALEXIN SANDOZ 500 mg	500 mg		SANDOZ SRL	
COMPRIMATE FILMATE				
OSPEXIN 500 mg	500 mg		SANDOZ GMBH	
86 J01DB05	CEFADROXILUM			
J01DB05 CEFADROXILUM		COMPR. FILM.		1000 mg
CEXYL 1000 mg	1000 mg		SANDOZ S.R.L.	
J01DB05 CEFADROXILUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
CEXYL 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		SANDOZ S.R.L.	
J01DB05 CEFADROXILUM		CAPS.		250 mg
CEXYL 250 mg	250 mg		SANDOZ S.R.L.	
J01DB05 CEFADROXILUM		GRAN. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
CEXYL 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		SANDOZ S.R.L.	
J01DB05 CEFADROXILUM		CAPS.		500 mg
CEFADROXIL	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CEFADROXIL TERAPIA	500 mg		TERAPIA S.A.	
CEFORAN(R) 500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
CEXYL 500 mg	500 mg		SANDOZ S.R.L.	
J01DB05 CEFADROXILUM		GRAN. SUSP. ORALĂ		500 mg/5 ml
CEXYL 500 mg/5 ml	500 mg/5 ml		SANDOZ S.R.L.	
87 J01DC02	CEFUROXIMUM			
J01DC02 CEFUROXIMUM		COMPR. ACOPERITE		125 mg
AXYCEF(R) 125	125 mg		SANDOZ SRL	
J01DC02 CEFUROXIMUM		COMPR. FILM.		125 mg
ZINNAT(R) 125 mg	125 mg		GLAXOWELLCOME UK LTD.	
J01DC02 CEFUROXIMUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
CEROXIM 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		RANBAXY UK LIMITED	
ZINNAT	125 mg/5 ml		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
J01DC02 CEFUROXIMUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
AXYCEF(R) 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		SANDOZ SRL	

J01DC02	CEFUROXIMUM CEROXIM 250 mg	250 mg	COMPR.	RANBAXY U.K. LIMITED	250 mg
J01DC02	CEFUROXIMUM AXYCEF(R) 250	250 mg	COMPR. ACOPERITE	SANDOZ SRL	250 mg
J01DC02	CEFUROXIMUM ZINNAT(R) 250 mg	250 mg	COMPR. FILM.	GLAXOWELLCOME UK LTD.	250 mg
J01DC02	CEFUROXIMUM CEROXIM 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml	GRAN. PT. SUSP. ORALĂ	RANBAXY UK LIMITED	250 mg/5 ml
J01DC02	CEFUROXIMUM CEROXIM 500 mg	500 mg	COMPR.	RANBAXY U.K. LIMITED	500 mg
J01DC02	CEFUROXIMUM AXYCEF(R) 500	500 mg	COMPR. ACOPERITE	SANDOZ SRL	500 mg
J01DC02	CEFUROXIMUM ZINNAT(R) 500 mg	500 mg	COMPR. FILM.	GLAXOWELLCOME UK LTD.	500 mg
88	J01DC04	CEFACLORUM			
Reacții asemănătoare bolii serului au fost raportate la utilizarea acestui medicament, în special de către copii. Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J01DC04	CEFACLORUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
	CECLODYNE 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		SANDOZ SRL	
	CECLOR(R) 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		ACTAVIS GROUP HF	
	CEFACLOR 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		OZONE LABORATORIES LTD.	
	VERCEF 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
J01DC04	CEFACLORUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
	CEFAKLOR 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		HEMOFARM S.R.L.	
	CLORACEF(R) 125	125 mg/5 ml		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
J01DC04	CEFACLORUM		CAPS.		250 mg
	CECLODYNE 250 mg	250 mg		SANDOZ SRL	
	CEFACLOR 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
	CLORACEF(R) 250	250 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
	MEDOCLOLOR 250	250 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
J01DC04	CEFACLORUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
	CECLODYNE 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		SANDOZ SRL	
	CECLOR(R) 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		ACTAVIS GROUP HF	
	CEFACLOR 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		OZONE LABORATORIES LTD.	
J01DC04	CEFACLORUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
	CEC HEXAL FORTE 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		HEXAL AG	
	CEFAKLOR 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		HEMOFARM S.R.L.	
	CLORACEF(R) 250	250 mg/5 ml		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
J01DC04	CEFACLORUM		COMPR. ELIB. PREL.		375 mg
	CECLOR(R) MR	375 mg		ACTAVIS GROUP HF	
	CECLOZONE MR 375 mg	375 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
J01DC04	CEFACLORUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		375 mg
	CECLODYNE(R) MR 375 mg	375 mg		SANDOZ SRL	
J01DC04	CEFACLORUM		CAPS.		500 mg
	CECLODYNE FORTE 500 mg	500 mg		SANDOZ SRL	
	CEFACLOR 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
	CLORACEF(R) FORTE 500	500 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	

MEDOCLOR 500	500 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
J01DC04 CEFACLORUM		COMPR. ELIB. PREL.		500 mg
CECLOR(R) MR	500 mg		ACTAVIS GROUP HF	
J01DC04 CEFACLORUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		500 mg
CECLODYNE(R) MR 500 mg	500 mg		SANDOZ SRL	
J01DC04 CEFACLORUM		COMPR. ELIB. PREL.		750 mg
CECLOR(R) MR	750 mg		ACTAVIS GROUP HF	
CECLOZONE MR 750 mg	750 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
J01DC04 CEFACLORUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		750 mg
CECLODYNE(R) MR 750 mg	750 mg		SANDOZ SRL	
89 J01DD08	CEFIXIMUM			
J01DD08 CEFIXIMUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml
SUPRAX	100 mg/5 ml		GEDEON RICHTER LTD.	
J01DD08 CEFIXIMUM		CAPS.		200 mg
EFICEF(R) 200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
J01DD08 CEFIXIMUM		COMPR. FILM.		200 mg
SUPRAX	200 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
90 J01EE01	SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM			
Există un risc crescut de reacție adversă severă la administrarea acestui medicament la persoane în vârstă.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM		SUSP. ORALĂ		200 mg/40 mg/5 ml
EPITRIM	200 mg/40 mg/5 ml		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM		SIROP		25 mg/5 mg/ml
SUMETROLIM	25 mg/5 mg/ml		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM		COMPR.		400 mg/80 mg
BISEPTRIM	400 mg/80 mg		EUROPHARM SA	
CO - TRIM ELL	400 mg/80 mg		ARENA GROUP S.A.	
SUMETROLIM	400 mg/80 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
TAGREMIN	400 mg/80 mg		ZENTIVA S.A.	
91 J01FA01	ERYTHROMYCINUM			
J01FA01 ERYTHROMYCINUM		COMPR.		200 mg
ERITROMAGIS 200 mg	200 mg		ARENA GROUP SA	
ERITROMICINĂ 200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
ERITROMICINĂ EUROPHARM 200 mg	200 mg		EUROPHARM SA	
ERITROMICINĂ SANDOZ 200 mg	200 mg		SANDOZ S.R.L.	
COMPRIMATE				
J01FA01 ERYTHROMYCINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		200 mg/5 ml
ERITRO 200	200 mg/5 ml		LEK PHARMATECH SRL	
92 J01FA09	CLARITHROMYCINUM			
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
FROMLID(R) 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		KRKA D.D.	
KLABAX 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
KLACID(R)	125 mg/5 ml		ABBOTT SPA	
LEKOKLAR 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		SANDOZ S.R.L.	

J01FA09	CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		250 mg
	CLAR 250	250 mg		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
	CLARITROMICINA 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
	FROMILID 250	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	KLABAX 250 mg	250 mg		TERAPIA S.A.	
	KLACID(R)	250 mg		ABBOTT SPA	
	KLERIMED(R) 250	250 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
	LEKOKLAR(R) 250 mg	250 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09	CLARITHROMYCINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
	KLABAX 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
	LEKOKLAR 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		SANDOZ SRL	
J01FA09	CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		500 mg
	CLAR 500	500 mg		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
	CLARITROMICINA 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
	FROMILID 500	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	KLABAX 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
	KLERIMED(R) 500	500 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
	LEKOKLAR(R) 500 mg	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09	CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		500 mg
	KLABAX MR 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
	LEKOKLAR XL 500 mg	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09	CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		500 mg
	FROMILID(R) UNO	500 mg		KRKA D.D.	
	KLACID SR	500 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
93	J01MA01	OFLOXACINUM			
J01MA01	OFLOXACINUM		COMPR. FILM.		200 mg
	OFLOXACIN 200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
	OFLOXIN 200	200 mg		ZENTIVA AS	
	ZANOCIN	200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J01MA01	OFLOXACINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		400 mg
	ZANOCIN(R) OD 400	400 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
94	J01MA02	CIPROFLOXACINUM			
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		CAPS.		250 mg
	EUCIPRIN	250 mg		EUROPHARM SA	
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		250 mg
	CIFRAN	250 mg		RANBAXY UK LIMITED	
	CIPHIN 250	250 mg		ZENTIVA A.S.	
	CIPRINOL 250 mg	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	CIPROCIN 250 mg	250 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
	CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg	250 mg		ALKALOID D.O.O.	
	CIPROLEN(R) 250 mg	250 mg		AC HELCOR SRL	
	CIPROLET 250 mg	250 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
	CIPROZONE 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
	CUMINOL 250 mg	250 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		500 mg
	CIFRAN	500 mg		RANBAXY UK LIMITED	
	CIPHIN 500	500 mg		ZENTIVA A.S.	

CIPRINOL 500 mg	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
CIPRO QUIN(R)	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
CIPROBAY(R) 500	500 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
CIPROCIN 500 mg	500 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
CIPRODAR	500 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
CIPROFLOXACINA ALKALOID 500 mg	500 mg		ALKALOID D.O.O.	
CIPROLEN(R) 500 mg	500 mg		AC HELCOR SRL	
CIPROLET 500 mg	500 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
CIPROZONE FORTE 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CUMINOL 500 mg	500 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
SIFLOKS(R)	500 mg		ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		750 mg
CIPRINOL 750 mg	750 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
95 J01MA03	PEFLOXACINUM			
J01MA03 PEFLOXACINUM		COMPR. FILM.		400 mg
PEFLOXACIN LAROPHARM	400 mg		LAROPHARM S.R.L.	
96 J01MA06	NORFLOXACINUM			
Prescriere limitată: Enterocolita bacteriană.				
Infecții de tract urinar.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01MA06 NORFLOXACINUM		COMPR. FILM.		400 mg
EPINOR	400 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
H - NORFLOXACIN 400 mg	400 mg		AC HELCOR SRL	
NOLICIN 400 mg	400 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
NORFLOX - 400	400 mg		LEK PHARMATECH SRL	
NORFLOXACIN 400 mg	400 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
NORFLOXACIN OZONE 400 mg	400 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
NORFLOXACINĂ LPH 400 mg	400 mg		LABORMED PHARMA SA	
97 J01MB02	ACIDUM NALIDIXICUM			
J01MB02 ACIDUM NALIDIXICUM		CAPS.		500 mg
NALIXID 500 mg	500 mg		ZENTIVA SA	
98 J01XD01	METRONIDAZOLUM			
Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi.				
Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la metronidazol.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01XD01 METRONIDAZOLUM		COMPR.		250 mg
METRONIDAZOL 250 mg (J01XD01)	250 mg		ARENA GROUP SA	
J01XD01 METRONIDAZOLUM		COMPR. FILM.		250 mg
FLAGYL	250 mg		LABORATOIRE AVENTIS	
J01XD01 METRONIDAZOLUM		SUSP. ORALĂ		4%
FLAGYL 4% (J01XD01)	4%		LABORATOIRE AVENTIS	
99 J01XD02	TINIDAZOLUM			
Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi.				
Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la tinidazol.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01XD02 TINIDAZOLUM		COMPR. FILM.		500 mg
FASIGYN (J01XD02)	500 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	

TINIZOL(R) 500 mg (J01XD02)	500 mg	ZENTIVA S.A.
TIPROGYN 500	500 mg	AC HELCOR SRL
100 J02AB02	KETOCONAZOLUM	

Prescriere limitată: Candidoza genitală simptomatică recurentă după tratamentul local a cel puțin două episoade. Tratamentul candidozelor muco-cutanate cronice și candidozelor orofaringiene care nu pot fi tratate cu antifungice locale, la pacienții care prezintă rezistență sau intoleranță la fluconazol și intraconazol. Micoze sistemice la care alte forme de terapie antifungică nu au avut efect.

A fost raportată hepatotoxicitate la ketoconazol.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AB02	KETOCONAZOLUM	COMPR.	200 mg
KEFUNGIN	200 mg	ANTIBIOTICE SA	
KETOCONAZOL 200 mg	200 mg	MAGISTRA C & C	
KETOSTIN 200 mg	200 mg	AC HELCOR SRL	
NIZORAL	200 mg	JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
NIZORAL 200 mg	200 mg	TERAPIA SA	
101 J02AC01	FLUCONAZOLUM		

Prescriere limitată: Candidoze genitale.

Candidoze ale mucoaselor orofaringiene, esofariene, bronhopulmonare non-invazive.

Infecții cu candida ale pielii.

Candidoze sistemice.

Profilaxia candidozelor la pacienții cu risc aflați în tratament cu antibiotic.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC01	FLUCONAZOLUM	CAPS.	100 mg
DIFLAZON 100 mg	100 mg	KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg	100 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 100 mg	100 mg	TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 100	100 mg	VIM SPECTRUM SRL	
FUNGOLON 100 mg	100 mg	BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01	FLUCONAZOLUM	CAPS.	150 mg
DIFLAZON 150 mg	150 mg	KRKA D.D.	
DIFLUCAN 150 mg	150 mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	
FLUCONAZOL 150 mg	150 mg	OZONE LABORATORIES LTD.	
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg	150 mg	MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg	150 mg	MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 150	150 mg	SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg	150 mg	TERAPIA SA	
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg	150 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 150 mg	150 mg	TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 150	150 mg	VIM SPECTRUM SRL	
MYCOMAX 150	150 mg	ZENTIVA AS	
MYCOSYSTA (R) 150 mg	150 mg	GEDEON RICHTER PLC.	
J02AC01	FLUCONAZOLUM	CAPS.	200 mg
DIFLAZON 200 mg	200 mg	KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg	200 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
J02AC01	FLUCONAZOLUM	CAPS.	50 mg
DIFLAZON 50 mg	50 mg	KRKA D.D.	
DIFLUCAN 50 mg	50 mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	

FLUCONAZOL 50 mg	50 mg		SLAVIA PHARM SRL	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 50	50 mg		SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg	50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 50	50 mg		VIM SPECTRUM SRL	
FUNGOLON 50 mg	50 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		50 mg/5 ml
DIFLUCAN (R) 50 mg/5 ml	50 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
102 J05AB01	ACICLOVIRUM			
Prescriere limitată: Herpes genital.				
Tratamentul episodic sau supresiv al herpesului genital recurent.				
Herpes cutanat inițial moderat/sever.				
Tratamentul episodic sau supresiv al herpesului cutanat recurent (forme moderate/severe).				
Herpes zoster.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J05AB01	ACICLOVIRUM	CAPS.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		SLAVIA PHARM SRL	
EUVIROX 200 mg	200 mg		EUROPHARM SA	
J05AB01	ACICLOVIRUM	COMPR.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
CLOVIRAL 200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
ZOVIRAX	200 mg		GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.	
J05AB01	ACICLOVIRUM	COMPR. DISP.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
LOVIR 200 mg	200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J05AB01	ACICLOVIRUM	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		250 mg
VIROLEX	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
J05AB01	ACICLOVIRUM	CAPS.		400 mg
ACICLOVIR 400 mg	400 mg		ARENA GROUP S.A.	
J05AB01	ACICLOVIRUM	COMPR.		400 mg
ACICLOVIR 400 mg	400 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J05AB01	ACICLOVIRUM	COMPR. FILM.		400 mg
ACIKLOVIR	400 mg		A & G MED TRADING S.R.L.	
103 L02BG01	AMINOGLUTETIMIDUM			
L02BG01	AMINOGLUTETIMIDUM	COMPR.		250 mg
ROGLUTEN (R) 250 mg	250 mg		ACTAVIS S.R.L.	
104 M01AB01	INDOMETACINUM			
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale				
M01AB01	INDOMETACINUM	SUPOZ.		50 mg
INDOMETACIN 50 mg	50 mg		MAGISTRA C & C	
105 M01AB05	DICLOFENACUM			
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AB05	DICLOFENACUM	COMPR. FILM. ELIB. PREL.		100 mg
DICLOTARD (R) 100 mg	100 mg		TERAPIA SA	

REFEN (R) RETARD	100 mg		HEMOFARM S.R.L.	
VOLTAREN (R) RETARD	100 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		100 mg
CLAFEN 100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
DICLOFENAC 100 mg	100 mg		SINTOFARM SA	
DICLOFENAC SODIC 100 mg	100 mg		MAGISTRA C & C	
DICLOGESIC 100 SUPOZITOARE	100 mg		DAR AL DAWA PHARMA SRL	
EPIFENAC	100 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
VOLTAREN (R)	100 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		120 mg
TRATUL 120	120 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		CAPS. ELIB. PREL.		150 mg
DICLOREUM 150 mg	150 mg		ALFA WASSERMANN SPA	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		25 mg
RHEUMAVEK	25 mg		FARAN LABORATORIES S.A.	
VOLTAREN (R) 25	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. GASTROREZ.		25 mg
EPIFENAC	25 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
M01AB05 DICLOFENACUM		DRAJ. GASTROREZ.		25 mg
DICLOFENAC 25 mg	25 mg		ARENA GROUP SA	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		25 mg/ml
RHEUMAVEK	25 mg/ml		FARAN LABORATORIES S.A.	
VOLTAREN (R)	25 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		30 mg/ml
TRATUL (R)	30 mg/ml		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		CAPS. GASTROREZ.		50 mg
TRATUL 50	50 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		50 mg
CLAFEN 50 mg	50 mg		ANTIBIOTICE SA	
DICLOFENAC 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
VOLTAREN (R) 50	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		DRAJ.		50 mg
VOLTAREN RAPID (R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		DRAJ. GASTROREZ.		50 mg
DICLOFENAC 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		50 mg
VOLTAREN (R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		60 mg
TRATUL 60	60 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. ELIB. MODIF.		75 mg
DICLAC (R) 75 ID	75 mg		HEXAL AG	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		75 mg
DICLAC	75 mg		HEXAL AG	
VURDON	75 mg		HELP S.A. PHARMACEUTICALS	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		75 mg/3 ml
ALMIRAL	75 mg/3 ml		MEDOCHEMIE LTD.	
DICLOFENAC 75 mg	75 mg/3 ml		TERAPIA SA	

DICLOFENAC AL I.M.	75 mg/3 ml		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
106 M01AB15	KETOROLACUM TROMETHAMIN		
M01AB15	KETOROLACUM TROMETHAMIN	COMPR. FILM.	10 mg
KETANOV 10 mg	10 mg		TERAPIA S.A.
KETOROL	10 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES
M01AB15	KETOROLACUM TROMETHAMIN	SOL. INJ.	30 mg/ml
KETANOV	30 mg/ml		TERAPIA S.A.
KETOROL	30 mg/ml		DR. REDDY'S LABORATORIES
107 M01AB16	ACECLOFENACUM		

Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic al puseelor de poliartrita reumatoidă, osteoartrita, spondilita anchilozantă, artroza sau

afecțiunilor musculo-scheletale acute.

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AB16	ACECLOFENACUM	COMPR. FILM.	100 mg
AFLAMIL	100 mg		GEDEON RICHTER PLC.

108 M01AC02 TENOXICAMUM
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AC02	TENOXICAMUM	CAPS.	20 mg
---------	-------------	-------	-------

TENOXICAM LPH 20 mg	20 mg		LABORMED PHARMA SA
---------------------	-------	--	--------------------

M01AC02	TENOXICAMUM	COMPR.	20 mg
---------	-------------	--------	-------

TENOXICAM 20 mg	20 mg		ARENA GROUP SA
-----------------	-------	--	----------------

M01AC02	TENOXICAMUM	COMPR. FILM.	20 mg
---------	-------------	--------------	-------

NEO - ENDUSIX(R)	20 mg		ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS
------------------	-------	--	------------------------------------

TILCOTIL	20 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
----------	-------	--	----------------------

M01AC02	TENOXICAMUM	LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	20 mg
---------	-------------	-----------------------------	-------

NEO - ENDUSIX(R)	20 mg		ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS
------------------	-------	--	------------------------------------

M01AC02	TENOXICAMUM	LIOF. ȘI SOLV. PT. SOL. INJ	20 mg
---------	-------------	-----------------------------	-------

TILCOTIL	20 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
----------	-------	--	----------------------

109 M01AC06 MELOXICAMUM
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AC06	MELOXICAMUM	COMPR.	15 mg
---------	-------------	--------	-------

CELOMIX	15 mg		ACTAVIS GROUP HF.
---------	-------	--	-------------------

MELARTRIN 15 mg	15 mg		TERAPIA SA
-----------------	-------	--	------------

MELOX 15 mg	15 mg		MEDOCHEMIE LTD
-------------	-------	--	----------------

MELOXICAM 15 mg	15 mg		VIM SPECTRUM SRL
-----------------	-------	--	------------------

MELOXICAM LPH 15 mg	15 mg		LABORMED PHARMA SA
---------------------	-------	--	--------------------

MELOXICAM MCC 15 mg	15 mg		MAGISTRA C & C SRL
---------------------	-------	--	--------------------

MELOXICAM SANDOZ 15 mg	15 mg		HEXAL AG
------------------------	-------	--	----------

MOVALIS(R) 15 mg	15 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH
------------------	-------	--	--------------------------------

RECOXA 15	15 mg		ZENTIVA AS
-----------	-------	--	------------

M01AC06	MELOXICAMUM	SUPOZ.	15 mg
---------	-------------	--------	-------

MELOXICAM 15 mg	15 mg		MAGISTRA C & C
-----------------	-------	--	----------------

MOVALIS(R) 15 mg	15 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH
------------------	-------	--	--------------------------------

M01AC06	MELOXICAMUM	SOL. INJ.	15 mg/1,5 ml
---------	-------------	-----------	--------------

MOVALIS (R)	15 mg/1,5 ml		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
M01AC06 MELOXICAMUM		COMPR.		7,5 mg
MELOX 7,5 mg	7,5 mg		MEDOCHEMIE LTD	
M01AC06 MELOXICAMUM		COMPR.		7,5 mg
MELOXICAM 7,5 mg	7,5 mg		VIM SPECTRUM SRL	
MELOXICAM LPH 7,5 mg	7,5 mg		LABORMED PHARMA SA	
MELOXICAM MCC 7,5 mg	7,5 mg		MAGISTRA C & C SRL	
MELOXICAM SANDOZ 7,5 mg	7,5 mg		HEXAL AG	
MOVALIS (R) 7,5 mg	7,5 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
M01AC06 MELOXICAMUM		SUPOZ.		7,5 mg
MELOXICAM 7,5 mg	7,5 mg		MAGISTRA C & C	
110 M01AE03	KETOPROFENUM			
A se administra cu precautie la pacientii cu istoric de factori de risc sau afectiuni gastrointestinale.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AE03 KETOPROFENUM		COMPR. FILM.		100 mg
RUBIFEN 100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
M01AE03 KETOPROFENUM		CAPS. ELIB. PREL.		100 mg
KETOPROFEN SR 100 mg	100 mg		TERAPIA SA	
M01AE03 KETOPROFENUM		COMPR. FILM.		100 mg
KETONAL FORTE 100 mg	100 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
KETOPROXIN 100 mg	100 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
PROFENID (R) 100 mg	100 mg		LAB. AVENTIS	
M01AE03 KETOPROFENUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL.	SOL. INJ.	100 mg
PROFENID (R) 100 mg	100 mg		LAB. AVENTIS	
M01AE03 KETOPROFENUM		SUPOZ.		100 mg
KETOMAG	100 mg		MAGISTRA C & C	
KETONAL 100 mg	100 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
RUBIFEN (R) 100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
M01AE03 KETOPROFENUM		SOL. INJ.		100 mg/2 ml
KETONAL 100 mg/2 ml	100 mg/2 ml		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
M01AE03 KETOPROFENUM		SOL. INJ./CONC. SOL.	PERF.	100 mg/2 ml
KETOPROFEN 100 mg/2 ml	100 mg/2 ml		TERAPIA SA	
M01AE03 KETOPROFENUM		CAPS. ELIB. PREL.		150 mg
KETONAL (R) DUO 150 mg	150 mg		SANDOZ S.R.L.	
M01AE03 KETOPROFENUM		COMPR. ELIB. PREL.		150 mg
KETONAL RETARD	150 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
M01AE03 KETOPROFENUM		CAPS. ELIB. PREL.		200 mg
KETALGON 200 mg	200 mg		NOVIA FARM SOLUTIONS SRL	
KETONAL UNO	200 mg		SANDOZ S.R.L.	
KETOPROFEN SR 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
M01AE03 KETOPROFENUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		200 mg
PROFENID (R) LP 200 mg	200 mg		LAB. AVENTIS	
M01AE03 KETOPROFENUM		COMPR. FILM.		50 mg
KETOPROXIN 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
111 M03BX07	TETRAZEPAMUM			
M03BX07 TETRAZEPAMUM		COMPR. FILM.		50 mg
MYOLASTAN (R) 50 mg	50 mg		SANOFI-SYNTHELABO FRANCE	

112 M04AA01 ALLOPURINOLUM*

NOTA: Doza trebuie ajustată în concordanță cu funcția renală.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M04AA01 ALLOPURINOLUM COMPR. 100 mg

MILURIT 100 mg 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

M04AA01 ALLOPURINOLUM COMPR. 300 mg

MILURIT 300 mg 300 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

113 M04AC01 COLCHICINUM

M04AC01 COLCHICINUM COMPR. 1 mg

COLCHICINA 1 mg BIOFARM SA

114 N02AD01 PENTAZOCINUM

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCIului.

N02AD01 PENTAZOCINUM SOL. INJ. 30 mg/ml

FORTRAL 30 mg/ml KRKA D.D. NOVO MESTO

FORTWIN(R) 30 mg/ml TERAPIA S.A.

N02AD01 PENTAZOCINUM COMPR. 50 mg

FORTRAL 50 mg 50 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

115 N02AX02 TRAMADOLUM

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirina și /sau paracetamol este contraindicat

sau nu a dat rezultate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice (mai puțin formele injectabile) și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. MODIF. 100 mg

TRAMADOLOR(R) 100 ID 100 mg HEXAL AG

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 100 mg

TRALGIT SR 100 100 mg ZENTIVA AS

TRAMADOL(R) RETARD 100 mg KRKA D.D.

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg

TRAMAL RETARD 100 mg 100 mg GRUNENTHAL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg

MABRON 100 mg MEDOCHEMIE LTD.

TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.

N02AX02 TRAMADOLUM SUPOZ. 100 mg

TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH

TRAMADOL 100 mg KRKA D.D.

TRAMAG 100 100 mg MAGISTRA C & C

TRAMAL(R) 100 mg GRUNENTHAL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml

TRALGIT 100 100 mg/2 ml ZENTIVA A.S.

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.

N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL. 100 mg/ml

TRALGIT 100 mg/ml ZENTIVA A.S.

N02AX02 TRAMADOLUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

TRADOLAN 100 mg/ml LANNACHER HEILMITTEL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		150 mg
TRALGIT SR 150	150 mg		ZENTIVA AS	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		150 mg
TRAMADOL RETARD 150 mg	150 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
TRAMAL RETARD 150 mg	150 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		200 mg
TRALGIT SR 200	200 mg		ZENTIVA AS	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		200 mg
TRAMADOL RETARD 200 mg	200 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
TRAMAL RETARD 200 mg	200 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		CAPS.		50 mg
K-ALMA (R)	50 mg		ANTIBIOTICE SA	
MABRON 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
TRALGIT 50	50 mg		ZENTIVA A.S.	
TRAMACALM	50 mg		AC HELCOR SRL	
TRAMADOL	50 mg		KRKA D.D.	
TRAMADOL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	
TRAMADOL AL 50	50 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
TRAMADOL ARENA	50 mg		ARENA GROUP S.A.	
TRAMAL (R)	50 mg		GRUNENTHAL GMBH	
URGENDOL	50 mg		MEDICAROM GROUP SRL	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR.		50 mg
TRAMADOL 50 mg	50 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
TRAMADOL EEL	50 mg		BIO EEL SRL	
TRAMAG 50	50 mg		MAGISTRA C & C	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
TRADOLAN 50 mg	50 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. INJ.		50 mg
TRADOLAN 50 mg	50 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.				
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
TRALGIT 50	50 mg/ml		ZENTIVA A.S.	
TRAMADOL	50 mg/ml		KRKA D.D.	
TRAMADOL(R) AL 100 Fiole	50 mg/ml		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
TRAMAL (R) 100	50 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
TRAMAL (R) 50	50 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
URGENDOL	50 mg/ml		MEDICAROM GROUP SRL	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.				
N02AX02 TRAMADOLUM		PIC. ORALE, SOL.		
TRAMADOL AL PICĂTURI			ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
N02AX02 TRAMADOLUM		PICĂTURI ORALE-SOL.		100 mg/ml
TRAMAL (R)	100 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
116 N02CC01	SUMATRIPTANUM*			

Prescriere limitată: Atacurile de migrena la pacienții care primesc sau au primit medicație profilactică și la care crizele migrenoase

nu au răspuns la tratamentul oral cu ergotamină sau alte medicamente antimigrenoase, sau la care aceste medicamente sunt contraindicate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
N02CC01	SUMATRIPTANUM	COMPR.	100 mg
	SUMIGRA 100 mg		100 mg
			SANDOZ S.R.L.
N02CC01	SUMATRIPTANUM	COMPR. FILM.	100 mg
	IMIGRAN(R) 100		100 mg
	SUMACTA 100 mg		100 mg
	SUMATRIPTAN		100 mg
			GLAXO WELLCOME UK LTD.
			ACTAVIS GROUP PTC EHF.
			DR. REDDY'S LABORATORIES
N02CC01	SUMATRIPTANUM	COMPR.	50 mg
	SUMIGRA 50 mg		50 mg
			SANDOZ S.R.L.
N02CC01	SUMATRIPTANUM	COMPR. FILM.	50 mg
	IMIGRAN(R) 50		50 mg
	SUMACTA 50 mg		50 mg
	SUMATRIPTAN		50 mg
			GLAXO WELLCOME UK LTD.
			ACTAVIS GROUP PTC EHF.
			DR. REDDY'S LABORATORIES
117	N03AF01	CARBAMAZEPINUM	Protocol: N025G
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	SUSP. ORALĂ	100 mg/5 ml
	TIMONIL SIROP		100 mg/5 ml
			DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR. RET.	150 mg
	TIMONIL 150 RETARD		150 mg
			DESITIN
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR.	200 mg
	CARBAMAZEPIN		200 mg
	CARBAMAZEPIN EEL		200 mg
	CARBAMAZEPINA		200 mg
	CARBAMAZEPINA ARENA 200 mg		200 mg
	CARBAMAZEPINA LPH 200 mg		200 mg
	CARBAVIM		200 mg
	CARBEPsil 200		200 mg
	FINLEPSIN		200 mg
	NEUROTOP		200 mg
	TAVER		200 mg
	TEGRETOL(R) 200		200 mg
			NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR. FILM. ELIB. PREL.	200 mg
	TEGRETOL CR 200		200 mg
			NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR. ELIB. PREL.	300 mg
	NEUROTOP(R) RETARD 300 mg		300 mg
			GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR. RET.	300 mg
	TIMONIL 300 RETARD		300 mg
			DESITIN
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR.	400 mg
	CARBEPsil 400		400 mg
	TEGRETOL(R) 400		400 mg
			AC HELCOR SRL
			NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR. FILM. ELIB. PREL.	400 mg
	TEGRETOL CR 400		400 mg
			NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR. RET.	400 mg
	FINLEPSIN 400 RETARD		400 mg
			AWD PHARMA GMBH & CO.KG
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR. ELIB. PREL.	600 mg
	NEUROTOP(R) RETARD 600 mg		600 mg
			GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AF01	CARBAMAZEPINUM	COMPR. RET.	600 mg
	TIMONIL 600 RETARD		600 mg
			DESITIN

N03AF01	CARBAMAZEPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL	200 mg	
	FINLEPSIN 200 RETARD	200 mg			AWD PHARMA GMBH & CO.KG
118	N03AX12	GABAPENTINUM			
N03AX12	GABAPENTINUM		CAPS.	100 mg	
	GABAGAMMA 100 mg	100 mg			WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
	GABALEPT 100 mg	100 mg			PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
N03AX12	GABAPENTINUM		CAPS.	300 mg	
	GABAGAMMA 300 mg	300 mg			WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
	GABALEPT 300 mg	300 mg			PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
	GABARAN 300 mg	300 mg			RANBAXY UK LTD.
N03AX12	GABAPENTINUM		CAPS.	400 mg	
	GABAGAMMA 400 mg	400 mg			WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
	GABALEPT 400 mg	400 mg			PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
	GABARAN 400 mg	400 mg			RANBAXY UK LTD.
N03AX12	GABAPENTINUM		COMPR. FILM.	600 mg	
	GABARAN 600 mg	600 mg			RANBAXY UK LTD.
N03AX12	GABAPENTINUM		COMPR. FILM.	800 mg	
	GABARAN 800 mg	800 mg			RANBAXY UK LTD.
119	N05AD01	HALOPERIDOLUM			
N05AD01	HALOPERIDOLUM		SOL. INJ.	50 mg/ml	
	HALOPERIDOL DECANOAT	50 mg/ml			GEDEON RICHTER LTD.
N05AD01	HALOPERIDOLUM		COMPR.	5 mg	
	HALDOL	5 mg			JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N05AD01	HALOPERIDOLUM		SOL. INJ.	5 mg/ml	
	HALOPERIDOL 5 mg/ml	5 mg/ml			GEDEON RICHTER LTD.
N05AD01	HALOPERIDOLUM		PIC. ORALE-SOL.	2 mg/ml	
	HALOPERIDOL 2 mg/ml	2 mg/ml			GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
N05AD01	HALOPERIDOLUM		PICĂȚURI ORALE-SOL.	2 mg/ml	
	HALOPERIDOL	2 mg/ml			TERAPIA SA
120	N05BA01	DIAZEPAMUM			
NOTA: Diazepamum este utilizat ca agent anxiolitic, anticonvulsivant și relaxant muscular de tip central. În tratamentul anxietății					
se utilizează ca sedativ în anxietatea acută de tip sever cât și în tratamentul agitației asociată cu delirium tremens.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
N05BA01	DIAZEPAMUM		COMPR.	10 mg	
	DIAZEPAM	10 mg			TERAPIA SA
	DIAZEPAM 10 mg	10 mg			GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
N05BA01	DIAZEPAMUM		SOL. RECTALĂ	10 mg/2,5 ml	
	DIAZEPAM DESITIN(R) SOLUȚIE	10 mg/2,5 ml			DESITIN
	RECTALĂ 10 mg				
N05BA01	DIAZEPAMUM		SOL. INJ.	10 mg/2 ml	
	DIAZEPAM 10 mg	10 mg/2 ml			TERAPIA SA
N05BA01	DIAZEPAMUM		SOL. RECTALĂ	5 mg/2,5 ml	
	DIAZEPAM DESITIN(R) SOLUȚIE	5 mg/2,5 ml			DESITIN
	RECTALĂ 5 mg				
121	N05BA03	MEDAZEPAMUM*			
N05BA03	MEDAZEPAMUM		COMPR.	10 mg	

Protocol: N025G

MEDAZEPAM	10 mg		ARENA GROUP SA	
N05BA03 MEDAZEPAMUM		CAPS.		10 mg
ANSILAN 10 mg	10 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
N05BA03 MEDAZEPAMUM		COMPR.		10 mg
MEDAZEPAM 10 mg	10 mg		LABORMED PHARMA SA	
RUDOTEL	10 mg		AWD PHARMA GMBH & CO.KG	
122 N05BA06	LORAZEPAMUM*			
N05BA06 LORAZEPAMUM		COMPR.		1 mg
ANXIAR (R) 1 mg	1 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
123 N05BA08	BROMAZEPAMUM*			
N05BA08 BROMAZEPAMUM		COMPR.		1,5 mg
BROMAZEPAM LPH 1,5 mg	1,5 mg		LABORMED PHARMA SA	
CALMEPAM (R)	1,5 mg		GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	
N05BA08 BROMAZEPAMUM		COMPR.		3 mg
BROMAZEPAM LPH 3 mg	3 mg		LABORMED PHARMA SA	
CALMEPAM (R)	3 mg		GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	
LEXOTAN	3 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
LEXOTANIL	3 mg		TERAPIA S.A.	
124 N05BA12	ALPRAZOLAMUM*			
Prescriere limitată: Tulburări de panică, în cazul eșecului la tratamente similare.				
Pentru tratamentul de scurtă durată al anxietății moderate sau severe și al anxietății asociate cu depresia.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR.		0,25 mg
XANAX 0,25 mg	0,25 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR.		0,5 mg
XANAX 0,5 mg	0,5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR.		0,25 mg
ALPRAZOLAM LPH (R) 0,25 mg	0,25 mg		LABORMED PHARMA SA	
FRONTIN 0,25 mg	0,25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
PRAZOLEX (R) 0,25 mg	0,25 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR.		0,5 mg
ALPRAZOLAM LPH (R) 0,5 mg	0,5 mg		LABORMED PHARMA SA	
FRONTIN 0,5 mg	0,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
PRAZOLEX (R) 0,5 mg	0,5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR. ELIB. PREL.		0,5 mg
NEUROL (R) SR 0,5	0,5 mg		ZENTIVA AS	
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR.		1 mg
ALPRAZOLAM LPH (R) 1 mg	1 mg		LABORMED PHARMA SA	
FRONTIN	1 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
PRAZOLEX (R) 1 mg	1 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
XANAX 1 mg	1 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR. ELIB. PREL.		1 mg
NEUROL (R) SR 1	1 mg		ZENTIVA AS	
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR.		2 mg
XANAX 2 mg	2 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N05BA12 ALPRAZOLAMUM		COMPR. ELIB. PREL.		2 mg
NEUROL (R) SR 2	2 mg		ZENTIVA AS	

125 N05CD02 NITRAZEPAMUM
 Cod restricție 3007: Tratamentul de scurtă durată al insomniei.
 Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05CD02 NITRAZEPAMUM	COMPR.		2,5 mg
NITRAZEPAM LPH(R) 2,5 mg		2,5 mg	LABORMED PHARMA SA
N05CD02 NITRAZEPAMUM	COMPR.		5 mg
NITRAZEPAM 5 mg		5 mg	GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
NITRAZEPAM LPH(R) 5 mg		5 mg	LABORMED PHARMA SA
N05CD02 NITRAZEPAMUM	COMPR.		5 mg
NITRAZEPAM 5 mg		5 mg	GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
NITRAZEPAM LPH(R) 5 mg		5 mg	LABORMED PHARMA SA

126 N05CF01 ZOPICLONUM *
 Cod restricție 3007: Pentru tratamentul de scurtă durată al insomniei.
 Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05CF01 ZOPICLONUM	COMPR. FILM.		7,5 mg
ALS-ZOPICLON 7,5 mg		7,5 mg	ALSIFCOM INTERMED SRL
IMOVANE 7,5 mg		7,5 mg	SANOFI AVENTIS

127 N05CF02 ZOLPIDEMUM *
 Cod restricție 3007: Pentru tratamentul de scurtă durată al insomniei.
 Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05CF02 ZOLPIDEMUM	COMPR. FILM.		10 mg
HYPNOGEN 10 mg		10 mg	ZENTIVA AS
LADINOX		10 mg	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
SANVAL(R) 10 mg		10 mg	LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ZOLPIDEM 10 mg		10 mg	LABORMED PHARMA SA
ZOLPIDEM ANTIBIOTICE 10 mg		10 mg	ANTIBIOTICE S.A.

128 N06AA04 CLOMIPRAMINUM *
 Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic al depresiei în special atunci când este necesară sedarea.
 Tratamentul stărilor fobice și obsesiv-compulsive.
 Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N06AA04 CLOMIPRAMINUM	DRAJ.		10 mg
ANAFRANIL(R) 10 mg		10 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH
N06AA04 CLOMIPRAMINUM	DRAJ.		25 mg
ANAFRANIL(R) 25 mg		25 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH

129 N06AA09 AMITRIPTYLINUM *
 AMITRIPTYLINUM

N06AA09 AMITRIPTYLINUM	CAPS. RET.		25 mg
AMITRIPTILIN 25 R. DESITIN		25 mg	DESITIN
N06AA09 AMITRIPTYLINUM	COMPR. FILM.		25 mg
AMITRIPTILINA ARENA 25 mg		25 mg	ARENA GROUP S.A.
N06AA09 AMITRIPTYLINUM	CAPS. RET.		50 mg
AMITRIPTILIN 50 R. DESITIN		50 mg	DESITIN

130 N06AA12 DOXEPINUM *
 DOXEPINUM

N06AA12 DOXEPINUM	DRAJ.		25 mg
DOXEPIN 25 mg		25 mg	TERAPIA SA

131 N06AB03 FLUOXETINUM *
 Prescriere limitată: Tratamentul depresiilor cu sau fără anxietate în special când componenta de sedare nu este necesară.
 Tratamentul bulimiei nervoase.

Tratamentul tulburărilor obsesiv compulsive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N06AB03	FLUOXETINUM		CAPS.		20 mg
FLUOXETINE	20 mg	20 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
FLUOXIN		20 mg		VIM SPECTRUM SRL	
FLURAN		20 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
MAGRILAN	20 mg	20 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
N06AB03	FLUOXETINUM		COMPR. DISP.		20 mg
PROZAC	20 mg	20 mg		ELI LILLY SA	
132	N06AB04	CITALOPRAMUM **			
N06AB04	CITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		10 mg
CITALORAN	10 mg	10 mg		RANBAXY UK LIMITED	
LINISAN	10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
N06AB04	CITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		20 mg
CITALORAN	20 mg	20 mg		RANBAXY UK LIMITED	
LINISAN	20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
N06AB04	CITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		40 mg
CITALORAN	40 mg	40 mg		RANBAXY UK LIMITED	
LINISAN	40 mg	40 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
133	N06AB05	PAROXETINUM *			

Protocol: N008F

Prescriere limitată: Tratamentul tulburărilor depresive majore.

Tratamentul tulburărilor obsesiv-compulsive.

Tratamentul atacurilor de panică.

Tratamentul anxietății.

Tratamentul fobiei sociale.

Tratamentul bolii de stres posttraumatic.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N06AB05	PAROXETINUM		COMPR.		20 mg
ARKETIS	20 mg	20 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
N06AB05	PAROXETINUM		COMPR. FILM.		20 mg
ALS-PAROXETIN	20 mg	20 mg		ALSIFCOM INTERMED SRL	
PALUXETIL	20 mg	20 mg		HEXAL AG	
PAXETEN	20 mg	20 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
REXETIN		20 mg		GEDEON RICHTER PLC.	
SEROXAT	20 mg	20 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC	
N06AB05	PAROXETINUM		COMPR. FILM.		40 mg
PALUXETIL	40 mg	40 mg		HEXAL AG	
134	N06AB06	SERTRALINUM *			

Prescriere limitată: Tratamentul tulburărilor depresive inclusiv cu componenta anxioasă.

Tratamentul tulburări obsesiv-compulsive.

Tratamentul atacurilor de panică.

Tratamentul fobiei sociale.

Tratamentul bolii de stres posttraumatic.

Eficiența tratamentului în boala de stres posttraumatic a fost demonstrată doar pentru sexul feminin.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N06AB06	SERTRALINUM		COMPR. FILM.		100 mg
ALS-SERTRALINA	100 mg	100 mg		ALSIFCOM INTERMED SRL	

ASENTRA (R)	100 mg		KRKA D.D.	
SERLIFT 100 mg	100 mg		TERAPIA S.A.	
SERTRALIN SANDOZ 100 mg	100 mg		HEXAL AG	
SERTRALINA 100 mg	100 mg		ARENA GROUP S.A.	
SERTRALINA DR. REDDY'S 100 mg	100 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
STIMULOTON (R) 100 mg	100 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
N06AB06 SERTRALINUM		SOL. ORALĂ		20 mg/ml
ZOLOFT (R)	20 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N06AB06 SERTRALINUM		COMPR. FILM.		50 mg
ALS-SERTRALINA 50 mg	50 mg		ALSIFCOM INTERMED SRL	
ASENTRA (R)	50 mg		KRKA D.D.	
SERLIFT 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
SERTRALIN 50 mg	50 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
SERTRALIN SANDOZ 50 mg	50 mg		HEXAL AG	
SERTRALINA 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
SERTRALINA DR. REDDY'S 50 mg	50 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
STIMULOTON (R) 50 mg	50 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
ZOLOFT 50 mg	50 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
135 N06AB08	FLUVOXAMINUM *			
Prescriere limitată: Tratamentul tulburărilor depresive majore.				
Tratamentul tulburărilor obsesiv-compulsive.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
N06AB08 FLUVOXAMINUM		COMPR. FILM.		100 mg
FEVARIN (R) 100	100 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
FLUVOXAMINE TEVA 100 mg	100 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
N06AB08 FLUVOXAMINUM		COMPR. FILM.		50 mg
FEVARIN (R) 50	50 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
FLUVOXAMINE TEVA 50 mg	50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
136 N06AX03	MIANSERINUM *			
N06AX03 MIANSERINUM		COMPR. FILM.		10 mg
MIANSERIN 10	10 mg		REMEDICA LTD.	
N06AX03 MIANSERINUM		DRAJ.		10 mg
MIANSERIN 10 mg	10 mg		TERAPIA SA	
N06AX03 MIANSERINUM		COMPR. FILM.		30 mg
MIANSERIN 30	30 mg		REMEDICA LTD.	
N06AX03 MIANSERINUM		DRAJ.		30 mg
MIANSERIN 30 mg	30 mg		TERAPIA SA	
137 N06AX11	MIRTAZAPINUM *			
Prescriere limitată: Tratamentul episoadelor depresive majore.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
N06AX11 MIRTAZAPINUM		COMPR. DISP.		15 mg
REMERON (R) SOLTAB 15 mg	15 mg		ORGANON NV	
N06AX11 MIRTAZAPINUM		COMPR. FILM.		15 mg
ESPRITAL (R) 15	15 mg		ZENTIVA AS	
MIRZATEN (R) 15 mg	15 mg		KRKA D.D.	
N06AX11 MIRTAZAPINUM		COMPR. DISP.		30 mg
REMERON (R) SOLTAB 30 mg	30 mg		ORGANON NV	

N06AX11	MIRTAZAPINUM		COMPR. FILM.		30 mg
	ESPRITAL (R) 30	30 mg		ZENTIVA AS	
	MIRTAZAPINE-TEVA 30 mg	30 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
	MIRZATEN (R) 30 mg	30 mg		KRKA D.D.	
	PHARMATAZ 30 mg	30 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
N06AX11	MIRTAZAPINUM		COMPR. DISP.		45 mg
	REMERON (R) SOLTAB 45 mg	45 mg		ORGANON NV	
N06AX11	MIRTAZAPINUM		COMPR. FILM.		45 mg
	ESPRITAL (R) 45	45 mg		ZENTIVA AS	
	MIRZATEN (R) 45 mg	45 mg		KRKA D.D.	
138	N06AX16	VENLAFAXINUM **			Protocol: N013F
N06AX16	VENLAFAXINUM		CAPS. ELIB. PREL.		150 mg
	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
	VELAXIN 150 mg	150 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
N06AX16	VENLAFAXINUM		COMPR.		37,5 mg
	VELAXIN 37,5 mg	37,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
	VENLAFAXINA LPH 37,5 mg	37,5 mg		LABORMED PHARMA SA	
N06AX16	VENLAFAXINUM		CAPS. ELIB. PREL.		75 mg
	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
	VELAXIN 75 mg	75 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
N06AX16	VENLAFAXINUM		COMPR.		75 mg
	VELAXIN 75 mg	75 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
	VENLAFAXINA LPH 75 mg	75 mg		LABORMED PHARMA SA	
139	N07AA01	NEOSTIGMINI BROMIDUM			
N07AA01	NEOSTIGMINI BROMIDUM		SOL. INJ.		0,5 mg/ml
	MIOSTIN 0,5 mg/ml	0,5 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
N07AA01	NEOSTIGMINI BROMIDUM		COMPR.		15 mg
	NEOSTIGMINA LPH 15 mg	15 mg		LABORMED PHARMA SA	
140	P01AB01	METRONIDAZOLUM			
	Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi.				
	Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la metronidazol.				
P01AB01	METRONIDAZOLUM		COMPR.		250 mg
	METRONIDAZOL 250 mg (P01AB01)	250 mg		ZENTIVA SA	
	METRONIDAZOL 250 mg (P01AB1)	250 mg		ARENA GROUP SA	
P01AB01	METRONIDAZOLUM		COMPR. FILM.		250 mg
	FLAGYL	250 mg		LABORATOIRE AVENTIS	
P01AB01	METRONIDAZOLUM		SUSP. ORALĂ		4%
	FLAGYL 4% (P01AB01)	4%		LABORATOIRE AVENTIS	
141	P01AB02	TINIDAZOLUM			
	Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi.				
	Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la metronidazol.				
P01AB02	TINIDAZOLUM		COMPR. FILM.		500 mg
	FASIGYN (P01AB02)	500 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	TINIZOL (R) 500 mg (P01AB02)	500 mg		ZENTIVA S.A.	
	TIPROGYN 500	500 mg		AC HELCOR SRL	
P01AB02	TINIDAZOLUM		COMPR. FILM.		500 mg
	FASIGYN (P01AB02)	500 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	

TINIZOL(R) 500 mg (J01XD02)	500 mg		ZENTIVA S.A.	
TIPROGYN 500	500 mg		AC HELCOR SRL	
142 P02CA03	ALBENDAZOLUM			
P02CA03 ALBENDAZOLUM		SUSP. ORALĂ		0,4 g/10 ml
ZENTEL 0,4 g/10 ml	0,4 g/10 ml		GLAXOSMITHKLINE EXPORT LTD.	
P02CA03 ALBENDAZOLUM		COMPR. FILM.		200 mg
DUADOR 200 mg	200 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
ZENTEL 200 mg	200 mg		GLAXOSMITHKLINE EXPORT LTD.	
P02CA03 ALBENDAZOLUM		COMPR.		400 mg
ESKAZOLE	400 mg		GLAXO SMITHKLINE EXPORT LTD.	
P02CA03 ALBENDAZOLUM		SUSP. ORALĂ		400 mg
ALBENDAZOL BIOFARM 400 mg	400 mg		BIOFARM S.A.	
P02CA03 ALBENDAZOLUM		COMPR. FILM		200 mg
ALBENDAZOL	200 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
143 P02CE01	LEVAMISOLUM			
P02CE01 LEVAMISOLUM		COMPR.		150 mg
DECARIS 150 mg	150 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
P02CE01 LEVAMISOLUM		COMPR.		50 mg
DECARIS 50 mg	50 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
144 R03AC02	SALBUTAMOLUM			
R03AC02 SALBUTAMOLUM		SUSP. INHAL. PRESURIZATA		100 mg/doza
ASTHALIN INHALER	100 mg/doza		CIPLA (UK) LIMITED	
ECOSAL Easi-Breath	100 mg/doza		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
VENTOLIN 100 INHALER CFC-FREE	100 mg/doza		GLAXOWELLCOME UK LTD.	
R03AC02 SALBUTAMOLUM		SOL. INHAL.		5 mg/ml
VENTOLIN(R)	5 mg/ml		GLAXOWELLCOME UK LTD.	
145 R03BA01	BECLOMETASONUM *			
R03BA01 BECLOMETASONUM		AEROSOL SOL. INHAL.		100 mg/doza
ECOBEC 100 mg CFC FREE	100 mg/doza		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
ECOBEC EASI - BREATHE 100 mg CFC FREE	100 mg/doza		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
R03BA01 BECLOMETASONUM		SPRAY NAZ., SUSP.		100 mg/doza
RINOCLENIL 100	100 mg/doza		CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.	
R03BA01 BECLOMETASONUM		AEROSOL SOL. INHAL.		250 mg/doza
ECOBEC 250 mg CFC FREE	250 mg/doza		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
ECOBEC EASI - BREATHE 250 mg CFC FREE	250 mg/doza		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
R03BA01 BECLOMETASONUM		SOL. DE INHALAT PRESURIZATA		250 mg/doza
BECLOFORTE(R) CFC-Free	250 mg/doza		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
R03BA01 BECLOMETASONUM		SOL. INHALAT PRESURIZATA		250 mg/doza
CLENIL(R) JET 250 mg	250 mg/doza		CHIESI FARMACEUTICI SPA	
R03BA01 BECLOMETASONUM		SOL. DE INHALAT PRESURIZATA		50 mg/doza
BECOTIDE(R) CFC-Free	50 mg/doza		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
146 R03BA02	BUDESONIDUM *			
R03BA02 BUDESONIDUM		PULB. INHAL.		200 mg/doza
FRENOLYN 200	200 mg/doza		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
R03BA02 BUDESONIDUM		PULB. INHAL.		200 mg/doza

PULMICORT TURBUHALER 200 mg/doza	200 mg/doza		ASTRAZENECA AB	
R03BA02 BUDESONIDUM		PULB. INHAL.		400 mg/doza
FRENOLYN 400	400 mg/doza		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
147 R03BB01	IPRATROPII BROMIDUM *			
R03BB01 IPRATROPII BROMIDUM		AEROSOL		20 mg/doza
IPRAVENT 20 - INHALER	20 mg/doza		CIPLA (UK) LIMITED	
148 R03CC02	SALBUTAMOLUM			
R03CC02 SALBUTAMOLUM		SOL. ORALĂ		0,04%
SALBUTAMOL T	0,04%		TIS FARMACEUTIC SA	
R03CC02 SALBUTAMOLUM		SOL. INJ.		0,5 mg/ml
VENTOLIN(R)	0,5 mg/ml		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
R03CC02 SALBUTAMOLUM		SIROP		2 mg/5 ml
SALBUTAMOL EIPICO 2 mg/5 ml	2 mg/5 ml		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
VENTOLIN(R)	2 mg/5 ml		GLAXOWELLCOME UK LTD.	
R03CC02 SALBUTAMOLUM		SOL. ORALĂ		2 mg/5 ml
SALBUTAMOL	2 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
149 R03DA04	THEOPHYLLINUM			
Datorita efectelor variabile ale alimentelor asupra absorbției teofilinei, pacienții care folosesc un anumit preparat nu trebuie				
să îl schimbe cu un altul fără o monitorizare adecvată.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
R03DA04 THEOPHYLLINUM		CAPS. ELIB. PREL.		100 mg
TEOFILINA SR 100 mg	100 mg		TERAPIA SA	
THEO SR 100	100 mg		GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	
R03DA04 THEOPHYLLINUM		CAPS. ELIB. PREL.		200 mg
TEOFILINA SR 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
TEOTARD(R) 200	200 mg		KRKA D.D.	
THEO SR 200	200 mg		GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	
R03DA04 THEOPHYLLINUM		CAPS. ELIB. PREL.		300 mg
TEOFILINA SR 300 mg	300 mg		TERAPIA SA	
THEO SR 300	300 mg		GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	
R03DA04 THEOPHYLLINUM		CAPS. ELIB. PREL.		350 mg
TEOTARD(R) 350	350 mg		KRKA D.D.	
R03DA04 THEOPHYLLINUM		CAPS. ELIB. PREL.		50 mg
TEOFILINA SR 50 mg	50 mg		TERAPIA SA	
150 R05DA04	CODEINUM			
R05DA04 CODEINUM		COMPR.		15 mg
CODEINA FOSFAT	15 mg		SLAVIA PHARM SRL	
CODEINA FOSFAT 15 mg	15 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CODEINA FOSFAT LPH 15 mg	15 mg		LABORMED PHARMA SA	
CODEINA FOSFORICA	15 mg		BIO EEL SRL	
CODEINA FOSFORICA 15 mg	15 mg		MAGISTRA C & C	
FARMACOD	15 mg		FARMACOM SA	
FOSFAT DE CODEINA 15 mg	15 mg		SINTOFARM SA	
151 R06AB04	CHLORPHENAMINUM			
R06AB04 CHLORPHENAMINUM		COMPR.		4 mg
CLORFENIRAMIN	4 mg		LABORMED PHARMA SA	

152	R06AE07	CETIRIZINUM			
R06AE07	CETIRIZINUM		COMPR. FILM.		10 mg
CELERG		10 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
R06AE07	CETIRIZINUM		COMPR. FILM.		10 mg
LETIZEN(R) 10 mg		10 mg		KRKA D.D.	
R06AE07	CETIRIZINUM		SOL. ORALĂ		1 mg/ml
LETIZEN		1 mg/ml		KRKA D.D.	
R06AE07	CETIRIZINUM		PICĂTURI ORALE-SOL.		10 mg/ml
ZYRTEC(R)		10 mg/ml		U.C.B. GMBH	
153	R06AX17	KETOTIFENUM			
R06AX17	KETOTIFENUM		CAPS.		1 mg
KETOF 1 mg		1 mg		HEXAL AG	
R06AX17	KETOTIFENUM		COMPR.		1 mg
H - KETOTIFEN		1 mg		AC HELCOR SRL	
KETOTIFEN		1 mg		MAGISTRA C & C	
KETOTIFEN LPH(R) 1 mg		1 mg		LABORMED PHARMA SA	
R06AX17	KETOTIFENUM		SIROP		1 mg/5 ml
FRENASMA		1 mg/5 ml		FARAN LABORATORIES S.A.	
KETOF 1 mg/5 ml		1 mg/5 ml		HEXAL AG	
154	S01AX13	CIPROFLOXACINUM			
S01AX13	CIPROFLOXACINUM		UNG. OFT.		0.3%
CIPLOX		0.3%		CIPLA (UK) LIMITED	
155	S01BC03	DICLOFENACUM			
S01BC03	DICLOFENACUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		0,1%
DICLOGESIC 0,1% PICĂTURI		0,1%		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.	
OFTALMICE, SOLUȚIE					
UNICLOPHEN(R) 0,1%		0,1%		UNIMED PHARMA LTD.	
VOLTAREN OPHTHA CD		0,1%		NOVARTIS PHARMA GMBH	
S01BC03	DICLOFENACUM		PIC. OFT.-SOL.		1 mg/ml
DICLOFENAC RPH		1 mg/ml		ROMPHARM COMPANY SRL	
S01BC03	DICLOFENACUM		PIC. OFT.-SOL.		1 mg/ml
VURDON		1 mg/ml		HELP S.A. PHARMACEUTICALS	
156	S01CA05	COMBINAȚII (BETHAMETASONUM+ANTIINFECTIOASE)			
S01CA05	COMBINAȚII		UNG. OFT.		0,2 g+0,5 g
(BETHAMETASONUM+ANTIINFECTIOASE)					
BETABIOPTAL		0,2 g+0,5 g		FARMILA FARMACEUTICI	
S01CA05	COMBINAȚII		PICĂTURI OFT. SUSP.		0,2 g+0,5 g
(BETHAMETASONUM+ANTIINFECTIOASE)					
BETABIOPTAL		0,2 g+0,5 g		FARMILA FARMACEUTICI MILANO SPA	
SUBLISTA B - MEDICAMENTE CU NIVEL DE COMPENSARE 50% DIN PREȚUL DE REFERINȚĂ					
157	A02BC02	PANTOPRAZOLUM			
A02BC02	PANTOPRAZOLUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		20 mg
CONTROLLOC 20 mg		20 mg		ALTANA PHARMA AG	
Prescriere limitată: Menținerea rezultatelor terapiei refluxului gastro-esofagian					
Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian					
Prescriere limitată: Profilaxia ulcerului gastro-duodenal asociat tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene pe termen lung la					

pacienții cu factori de risc gastrointestinal.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 20 mg.

A02BC02 PANTOPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 40 mg
CONTROLOC 40 mg 40 mg ALTANA PHARMA AG

Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian.

Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison

Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 40 mg.

A02BC02 PANTOPRAZOLUM LIOF. PT. SOL. INJ. 40 mg
CONTROLOC 40 mg LIOFILIZAT 40 mg ALTANA PHARMA AG

PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ

158 A02BC05 ESOMEPRAZOLUM

A02BC05 ESOMEPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 40 mg
NEXIUM 40 mg 40 mg ASTRAZENECA AB

Prescriere limitată: Terapia refluxului gastro-esofagian.

Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 40 mg.

A02BC05 ESOMEPRAZOLUM LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. 40 mg
NEXIUM(R) 40 mg ASTRAZENECA AB

A02BC05 ESOMEPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 20 mg
NEXIUM 20 mg 20 mg ASTRAZENECA AB

Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.

Prescriere limitată: Menținerea rezultatelor terapiei refluxului gastro-esofagian.

Prescriere limitată: Profilaxia ulcerului gastro-duodenal asociat tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene pe termen lung la

pacienții cu factori de risc gastrointestinali.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 20 mg.

159 A02BX02 SUCRALFATUM COMPR. 1 g

A02BX02 SUCRALFATUM GASTROFAIT 1 g E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

SUCRALAN(R) 1 g LANNACHER HEILMITTEL GMBH

VENTER 1 g KRKA D.D.

160 A02BX05 BISMUTHI SUBCITRAS COMPR. FILM. 120 mg

A02BX05 BISMUTHI SUBCITRAS DE - NOL 120 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

161 A03AB06 OTILONIUM BROMIDUM COMPR. FILM. 40 mg

A03AB06 OTILONIUM BROMIDUM SPASMOMEN(R) 40 mg A. MENARINI IND. FARM. RIUNITE SRL

162 A06AD15 MACROGOLUM *(2)

A06AD15 MACROGOLUM PULB. PT. SOL. ORALĂ
FORTRANS(R) BEAUFOUR IPSEN INT.

163 A07AA11 RIFAXIMINUM COMPR. FILM. 200 mg

A07AA11 RIFAXIMINUM NORMIX 200 mg 200 mg ALFA WASSERMANN SPA

164 A07EA06 BUDESONIDUM **

Prescriere limitată: Inducerea remisiunii formelor ușoare/moderate de boală Crohn cu afectare ileală sau/și de colon ascendent.

A07EA06	BUDESONIDUM		CAPS. GASTROREZ.		3 mg	
BUDENOFALK		3 mg		DR. FALK PHARMA GMBH		
165	A07XA04	RACECADOTRILUM				
A07XA04	RACECADOTRILUM		CAPS.		100 mg	
HIDRASEC	100 mg	100 mg		LAB. FOURNIER SA		
A07XA04	RACECADOTRILUM		PULB. PT. SOL. ORALĂ		10 mg	
HIDRASEC	10 mg	10 mg		LAB. FOURNIER SA		
A07XA04	RACECADOTRILUM		PULB. PT. SOL. ORALĂ		30 mg	
HIDRASEC	30 mg	30 mg		LAB. FOURNIER SA		
166	A08AA10	SIBUTRAMINUM ****				Protocol: A003E
A08AA10	SIBUTRAMINUM		CAPS.		10 mg	
LINDAXA	10	10 mg		ZENTIVA A.S.		
REDUCTIL	10 mg	10 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG		
A08AA10	SIBUTRAMINUM		CAPS.		15 mg	
LINDAXA	15	15 mg		ZENTIVA A.S.		
REDUCTIL	15 mg	15 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG		
167	A08AB01	ORLISTATUM ****				Protocol: A001E
A08AB01	ORLISTATUM		CAPS.		120 mg	
XENICAL	120 mg	120 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.		
168	A08AX01	RIMONABANTUM ****				Protocol: A031E
A08AX01	RIMONABANTUM		COMPR. FILM.		20 mg	
ACOMPLIA	20 mg	20 mg		SANOFI AVENTIS		
169	A11CC03	ALFACALCIDOLUM				
A11CC03	ALFACALCIDOLUM		CAPS. MOI		0,25 mg	
ALPHA D3	0,25 mg	0,25 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL		
A11CC03	ALFACALCIDOLUM		CAPS. MOI		0,50 mg	
ALPHA D3	0,50 mg	0,50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.		
170	A16AX01	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) **#				Protocol: A021E
A16AX01	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)		SOL. PERF.		12 mg/ml	
THIOGAMMA (R)	TURBO-SE	12 mg/ml		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
THIOGAMMA (R)	TURBO-SET	12 mg/ml		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
A16AX01	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)		CONC. PT. SOL. PERF.		30 mg/ml	
THIOGAMMA (R)	600 INJEKT	30 mg/ml		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
A16AX01	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)		COMPR. FILM.		600 mg	
THIOGAMMA (R)	600 oral	600 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
171	B01AB04	DALTEPARINUM **#				Protocol: B008D
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		10000 ui/ml	
FRAGMIN	10000 UI/ml	10000 ui/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG		
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		15000 ui/0.6 ml	
FRAGMIN	15000 UI/0,6 ml	15000 ui/0.6 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG		
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		2500 ui/0,2 ml	
FRAGMIN	2500 UI/0,2 ml	2500 ui/0,2 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG		
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		5000 ui/0,2 ml	
FRAGMIN	5000 UI/0,2 ml	5000 ui/0,2 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG		
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		7500 ui/0.3 ml	
FRAGMIN	7500 UI/0,3 ml	7500 ui/0.3 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG		
172	B01AB05	ENOXAPARINUM **#				Protocol: B008D

B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		2000 ui	
	anti-Xa/0,2 ml					
	CLEXANE 2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui		LAB. AVENTIS		
	anti-Xa/0,2 ml					
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		4000 ui	
	anti-Xa/0,4 ml					
	CLEXANE 4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui		LAB. AVENTIS		
	anti-Xa/0,4 ml					
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		6000 ui	
	anti-Xa/0.6 ml					
	CLEXANE 6000 ui anti-Xa/0.6 ml	6000 ui		LAB. AVENTIS		
	anti-Xa/0.6 ml					
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		8000 ui	
	anti-Xa/0.8 ml					
	CLEXANE 8000 ui anti-Xa/0.8 ml	8000 ui		LAB. AVENTIS		
	anti-Xa/0.8 ml					
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		2000 ui	
	anti-Xa/0,2 ml					
	CLEXANE 2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui		LAB. AVENTIS		
	anti-Xa/0,2 ml					
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		4000 ui	
	anti-Xa/0,4 ml					
	CLEXANE 4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui		LAB. AVENTIS		
	anti-Xa/0,4 ml					
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		6000 ui	
	anti-Xa/0.6 ml					
	CLEXANE 6000 ui anti-Xa/0.6 ml	6000 ui		LAB. AVENTIS		
	anti-Xa/0.6 ml					
173	B01AB06	NADROPARINUM ***#				Protocol: B008D
B01AB06	NADROPARINUM		SOL. INJ.		11400 ui	
	AXa/0.6 ml					
	FRAXODI 11400 UI anti-factor	11400 ui AXa/0.6 ml		GLAXO GROUP LTD.		
	Xa/0,6 ml					
B01AB06	NADROPARINUM		SOL. INJ.		15200 ui	
	AXa/0.8 ml					
	FRAXODI 15200 UI anti-factor	15200 ui AXa/0.8 ml		GLAXO GROUP LTD.		
	Xa/0,8 ml					
B01AB06	NADROPARINUM		SOL. INJ.		2850 ui	
	AFXa/0.3 ml					
	FRAXIPARINE (R) 2850 UI	2850 ui		GLAXO GROUP LTD.		
	anti-factor Xa/0,3 ml	AFXa/0.3 ml				
B01AB06	NADROPARINUM		SOL. INJ.		3800 ui	
	AFXa/0,4 ml					
	FRAXIPARINE (R) 3800 UI	3800 ui		GLAXO GROUP LTD.		
	anti-factor Xa/0,4 ml	AFXa/0,4 ml				
B01AB06	NADROPARINUM		SOL. INJ.		5700 ui	
	AFXa/0.6 ml					

FRAXIPARINE (R) 5700 UI anti-factor Xa/0,6 ml B01AB06 NADROPARINUM AXa/0.8 ml	5700 ui AFXa/0.6 ml		GLAXO GROUP LTD.	
		SOL. INJ.		7600 ui
FRAXIPARINE (R) 7600 UI anti-factor Xa/0,8 ml 174 B01AB08	7600 ui AXa/0.8 ml		GLAXO GROUP LTD.	
B01AB08 REVIPARINUM	REVIPARINUM **#	SOL. INJ.		Protocol: B008D 1432 ui/0,25 ml
CLIVARIN (R) 1432UI/0,25 ml B01AB08 REVIPARINUM	1432 ui/0,25 ml	SOL. INJ.	ABBOTT GMBH&CO.KG	
CLIVARIN (R) 3436 UI/0,6 ml 175 B01AB10	3436 ui/0.6 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
B01AB10 TINZAPARINUM	TINZAPARINUM **#	SOL. INJ.		Protocol: B008D 10000 u ANTIF.
Xa/ml INNOHEP	10000 u ANTIF.		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	
Xa/ml B01AB10 TINZAPARINUM		SOL. INJ.		20000 u ANTIF.
Xa/ml INNOHEP	20000 u ANTIF.		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	
Xa/ml 176 B01AB11	SULODEXIDUM **			Protocol: B014I
B01AB11 SULODEXIDUM		CAPS. MOI		250 ULS
VESSEL DUE F B01AB11 SULODEXIDUM	250 ULS		ALFA WASSERMANN SPA	
VESSEL DUE F 177 B01AC04	600 ULS/2 ml	SOL. INJ.	ALFA WASSERMANN SPA	600 ULS/2 ml
B009I;B010I B01AC04 CLOPIDOGRELUM	CLOPIDOGRELUM **			Protocol:
PLAVIX 75 mg	75 mg	COMPR. FILM.		75 mg
Cod restricție 1719: Prevenția recurenței accidentului vascular ischemic sau a accidentului ischemic tranzitor la pacienții cu istoric de episoade ischemice cererbrovasculare conform protocolului de prescriere.				
Cod restricție 1722: Prevenția recurenței infarctului de miocard sau a anginei instabile la pacienții cu istoric de evenimente ischemice cardiace simptomatice conform protocolului de prescriere.				
Cod restricție 3008: Tratamentul antiagregant al ateromatozei extensive (carotidiene, coronariene și perfierice).				
178 B01AC30	COMBINAȚII (DIPYRIDAMOLUM+ACIDUM ACETYLSALICYLICUM) **			Protocol: B010I
B01AC30 COMBINAȚII (DIPYRIDAMOLUM+ACIDUM ACETYLSALICYLICUM)		CAPS. ELIB. MODIF.		
AGGRENOX			BOEHRINGER INGELHEIM INTERNAȚIONAL GMBH	
179 B01AX05	FONDAPARINUX SODIUM **#			Protocol: B008D
B01AX05 FONDAPARINUX SODIUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		10 mg/0.8 ml
ARIXTRA 10 mg/0.8 ml	10 mg/0.8 ml		GLAXO GROUP LTD.	
B01AX05 FONDAPARINUX SODIUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		2,5 mg/0,5 ml
ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml	2,5 mg/0,5 ml		GLAXO GROUP LTD.	
B01AX05 FONDAPARINUX SODIUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		5 mg/0,4 ml
ARIXTRA 5 mg/0,4 ml	5 mg/0,4 ml		GLAXO GROUP LTD.	

B01AX05	FONDAPARINUX SODIUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		7,5 mg/0.6 ml
ARIXTRA	7,5 mg/0.6 ml	7,5 mg/0.6 ml		GLAXO GROUP LTD.	
180	B03AC02	COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ			
B03AC02	COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ		SOL. INJ./PERF.		20 mg/ml
VENOFER (R)		20 mg/ml		VIFOR FRANCE S.A.	
Cod restricție 2070: Anemie feriprivă, la pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate documentată la fier polimaltozat și la care este indicată administrarea continuă intravenoasă.					
181	B01AC18	TRIFLUSALUM			
B01AC18	TRIFLUSALUM		CAPS.		300 mg
AFLEN (R)		300 mg		ZENTIVA S.A.	
182	C01BB02	MEXILETINUM			
C01BB02	MEXILETINUM		CAPS.		200 mg
MEXITIL (R)	200 mg	200 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
183	C01EB17	IVABRADINUM **			Protocol: C003I
C01EB17	IVABRADINUM		COMPR. FILM.		5 mg
CORLENTOR	5 mg	5 mg		LES LAB. SERVIER	
C01EB17	IVABRADINUM		COMPR. FILM.		7,5 mg
CORLENTOR	7,5 mg	7,5 mg		LES LAB. SERVIER	
184	C02AC05	MOXONIDINUM			
Prescriere limitată: Hipertensiune arterială esențială la pacienții care primesc tratament antihipertensiv concomitent. Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
C02AC05	MOXONIDINUM		COMPR. FILM.		0,2 mg
MOXOGAMMA	0,2 mg	0,2 mg		WORWAG PHARMA GMBH	
PHYSIOTENS	0,2	0,2 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH	
C02AC05	MOXONIDINUM		COMPR. FILM.		0.3 mg
MOXOGAMMA	0,3 mg	0.3 mg		WORWAG PHARMA GMBH	
C02AC05	MOXONIDINUM		COMPR. FILM.		0,4 mg
MOXOGAMMA	0,4 mg	0,4 mg		WORWAG PHARMA GMBH	
PHYSIOTENS	0,4	0,4 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH	
185	C02AC06	RILMENIDINUM			
C02AC06	RILMENIDINUM		COMPR.		1 mg
TENAXUM		1 mg		LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	
186	C02CA01	PRAZOSINUM			
C02CA01	PRAZOSINUM		COMPR.		1 mg
MINIPRESS (R)	1 mg	1 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
C02CA01	PRAZOSINUM		COMPR.		2 mg
MINIPRESS (R)	2 mg	2 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
187	C03DA04	EPLERENONUM *#			
Prescriere limitată: Insuficiența cardiacă cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng de 40% sau mai puțin, apărută la 3-14 zile de la un infarct miocardic acut. Tratamentul cu eplerenone trebuie început la maximum 14 zile de la data apariției infarctului miocardic acut. Data infarctului miocardic acut și data inițierii tratamentului cu eplerenone trebuie documentate în fișa pacientului. Electroliții serici trebuie să fie verificați periodic. Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					

C03DA04	EPLERENONUM		COMPR. FILM.		25 mg	
	INSPRA 25 mg	25 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
C03DA04	EPLERENONUM		COMPR. FILM.		50 mg	
	INSPRA 50 mg	50 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
188	C04AE02	NICERGOLINUM				
C04AE02	NICERGOLINUM		COMPR. FILM.		10 mg	
	NICERGOLINA LPH 10 mg	10 mg		LABORMED PHARMA SA		
C04AE02	NICERGOLINUM		DRAJ.		10 mg	
	NICERIUM(R) 10	10 mg		HEXAL AG		
	SINERGOLIN 10	10 mg		SINTOFARM SA		
C04AE02	NICERGOLINUM		CAPS. ELIB. MODIF.		15 mg	
	NICERIUM(R) 15	15 mg		HEXAL AG		
C04AE02	NICERGOLINUM		CAPS. ELIB. MODIF.		30 mg	
	NICERIUM(R) 30 UNO	30 mg		HEXAL AG		
C04AE02	NICERGOLINUM		COMPR. FILM.		30 mg	
	NICERGOLINA LPH 30 mg	30 mg		LABORMED PHARMA SA		
	SERMION	30 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
C04AE02	NICERGOLINUM		DRAJ.		30 mg	
	SINERGOLIN 30	30 mg		SINTOFARM SA		
C04AE02	NICERGOLINUM		COMPR. FILM.		5 mg	
	NICERGOLINA LPH 5 mg	5 mg		LABORMED PHARMA SA		
189	C04AX07	VINCAMINUM				
C04AX07	VINCAMINUM		DRAJ.		10 mg	
	VINCAMINA	10 mg		BIOFARM SA		
C04AX07	VINCAMINUM		COMPR.		20 mg	
	VINCAMIL	20 mg		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S		
C04AX07	VINCAMINUM		CAPS. ELIB. PREL.		30 mg	
	OXYBRAL SR 30 mg	30 mg		GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL		
190	C04AXN1	GINKGO BILOBA **				Protocol: C001I
C04AXN1	GINKGO BILOBA		COMPR. FILM.		120 mg	
	GINGIUM 120 m	120 mg		HEXAL AG		
C04AXN1	GINKGO BILOBA		COMPR. FILM.		40 mg	
	GINGIUM 40 mg	40 mg		HEXAL AG		
	TEBOKAN	40 mg		DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO KG		
C04AXN1	GINKGO BILOBA		CAPS.		80 mg	
	BILOBIL FORTE	80 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO		
C04AXN1	GINKGO BILOBA		COMPR. FILM.		80 mg	
	GINGIUM 80 mg	80 mg		HEXAL AG		
191	C05CA53	DIOSMINUM (COMBINAȚII) **				Protocol: B016I
C05CA53	DIOSMINUM (COMBINAȚII)		COMPR. FILM.		500 mg	
	DETRALEX(R)	500 mg		LES LAB. SERVIER IND.		
192	C07AB12	NEBIVOLOLUM				
C07AB12	NEBIVOLOLUM		COMPR.		5 mg	
	NEBILET(R)	5 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP		
193	C07BB07	COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
C07BB07	COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)		COMPR. FILM.			

LODOZ 10 mg			MERCK KGAA	
LODOZ 2,5 mg			MERCK KGAA	
LODOZ 5 mg			MERCK KGAA	

194	C07EBN1	COMBINAȚII (METOPROLOLUM+FELODIPINUM)		
C07EBN1	COMBINAȚII (METOPROLOLUM+FELODIPINUM)	COMPR. ELIB. PREL.		50 mg+5 mg

LOGIMAX(R)		50 mg+5 mg	ASTRAZENECA AB	
------------	--	------------	----------------	--

195	C08CA09	LACIDIPINUM		
C08CA09	LACIDIPINUM	COMPR. FILM.		4 mg

LACIPIL 4 mg		4 mg	GLAXO OPERATIONS UK LTD.	
--------------	--	------	--------------------------	--

196	C08CA13	LERCANIDIPINUM		
C08CA13	LERCANIDIPINUM	COMPR. FILM.		10 mg

LERIDIP		10 mg	BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
---------	--	-------	---------------------------------	--

C08CA13	LERCANIDIPINUM	COMPR. FILM.		20 mg
---------	----------------	--------------	--	-------

LERIDIP 20		20 mg	BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
------------	--	-------	---------------------------------	--

197	C09AA04	PERINDOPRILUM		
-----	---------	---------------	--	--

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA04	PERINDOPRILUM	COMPR. FILM.		10 mg
---------	---------------	--------------	--	-------

PRESTARIUM 10 mg		10 mg	LES LAB. SERVIER IND.	
------------------	--	-------	-----------------------	--

C09AA04	PERINDOPRILUM	COMPR.		4 mg
---------	---------------	--------	--	------

PRESTARIUM(R) 4 mg		4 mg	LES LAB. SERVIER IND.	
--------------------	--	------	-----------------------	--

C09AA04	PERINDOPRILUM	COMPR. FILM.		5 mg
---------	---------------	--------------	--	------

PRESTARIUM 5 mg		5 mg	LES LAB. SERVIER IND.	
-----------------	--	------	-----------------------	--

C09AA04	PERINDOPRILUM	COMPR.		8 mg
---------	---------------	--------	--	------

PRESTARIUM(R) 8 mg		8 mg	LES LAB. SERVIER IND.	
--------------------	--	------	-----------------------	--

198	C09AA07	BENAZEPRILUM		
-----	---------	--------------	--	--

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA07	BENAZEPRILUM	COMPR. FILM.		10 mg
---------	--------------	--------------	--	-------

BENAZEPRIL STADA 10 mg		10 mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	
------------------------	--	-------	-----------------------	--

CIBACEN(R) 10 mg		10 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	
------------------	--	-------	----------------------	--

C09AA07	BENAZEPRILUM	COMPR. FILM.		20 mg
---------	--------------	--------------	--	-------

BENAZEPRIL STADA 20 mg		20 mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	
------------------------	--	-------	-----------------------	--

CIBACEN(R) 20 mg		20 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	
------------------	--	-------	----------------------	--

C09AA07	BENAZEPRILUM	COMPR. FILM.		5 mg
---------	--------------	--------------	--	------

BENAZEPRIL STADA 5 mg		5 mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	
-----------------------	--	------	-----------------------	--

CIBACEN(R) 5 mg		5 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	
-----------------	--	------	----------------------	--

199	C09AA10	TRANDOLAPRILUM		
-----	---------	----------------	--	--

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA10	TRANDOLAPRILUM		CAPS.		0,5 mg
	GOPTEN (R) 0,5 mg	0,5 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
C09AA10	TRANDOLAPRILUM		CAPS.		2 mg
	GOPTEN (R) 2 mg	2 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
C09AA10	TRANDOLAPRILUM		CAPS.		4 mg
	GOPTEN (R) 4 mg	4 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
200	C09AA15	ZOFENOPRILUM			
Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.					
C09AA15	ZOFENOPRILUM		COMPR. FILM.		30 mg
	ZOMEN (R) 30 mg	30 mg		BERLIN CHEMIE AG	
C09AA15	ZOFENOPRILUM		COMPR. FILM.		7,5 mg
	ZOMEN (R) 7,5 mg	7,5 mg		BERLIN CHEMIE AG	
201	C09BA04	COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+INDAPAMIDUM)			
Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
C09BA04	COMBINAȚII		COMPR.		2 mg+0.625 mg
	(PERINDOPRILUM+INDAPAMIDUM)				
	NOLIPREL (R)	2 mg+0.625 mg		LES LAB. SERVIER IND.	
C09BA04	COMBINAȚII		COMPR.		4 mg+1,25 mg
	(PERINDOPRILUM+INDAPAMIDUM)				
	NOLIPREL FORTE (R)	4 mg+1,25 mg		LES LAB. SERVIER IND.	
	PRESTARIUM PLUS	4 mg+1,25 mg		LES LAB. SERVIER IND.	
202	C09BA06	COMBINAȚII (QUINAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)			
Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
C09BA06	COMBINAȚII		COMPR. FILM.		10 mg/12,5 mg
	(QUINAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
	ACCUZIDE	10 mg/12,5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
C09BA06	COMBINAȚII		COMPR. FILM.		20 mg/12,5 mg
	(QUINAPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
	ACUZIDE FORTE	20 mg/12,5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
203	C09BA09	COMBINAȚII (FOSINOPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)			
Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
C09BA09	COMBINAȚII		COMPR.		20 mg/12,5 mg
	(FOSINOPRILUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)				
	FOSINOZIDE 20 mg/12,5 mg	20 mg/12,5 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
204	C09BB02	COMBINAȚII (NITRENDIPINUM+ENALAPRILUM)			
Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele					

din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09BB02	COMBINAȚII (NITRENDIPINUM+ENALAPRILUM)	10 mg+20 mg	COMPR.		10 mg+20 mg
ENEAS		10 mg+20 mg		VITA CIENTIFICA SL	
205	C09BB10	COMBINAȚII (VERAPAMILUM+TRANDOLAPRILUM)			

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09BB10	COMBINAȚII (VERAPAMILUM+TRANDOLAPRILUM)	180 mg/2 mg	COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		180 mg/2 mg
TARKA		180 mg/2 mg		ABBOTT GMBH&CO.KG	
206	C09CA03	VALSARTANUM			

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranța la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.
Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09CA03	VALSARTANUM		COMPR. FILM.		160 mg
DIOVAN	160 mg	160 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
C09CA03	VALSARTANUM		COMPR. FILM.		80 mg
DIOVAN	80 mg	80 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
207	C09CA04	IRBESARTANUM			

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.
Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09CA04	IRBESARTANUM		COMPR. FILM.		150 mg
APROVEL	150 mg	150 mg		SANOFI PHARMA - BRISTOL	
MYERS SQUIBB					
C09CA04	IRBESARTANUM		COMPR. FILM.		300 mg
APROVEL	300 mg	300 mg		SANOFI PHARMA - BRISTOL	
MYERS SQUIBB					
208	C09CA06	CANDESARTANUM CILEXETIL			

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.
Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09CA06	CANDESARTANUM CILEXETIL		COMPR.		16 mg
ATACAND		16 mg		ASTRAZENECA AB	
C09CA06	CANDESARTANUM CILEXETIL		COMPR.		8 mg
ATACAND		8 mg		ASTRAZENECA AB	
209	C09CA07	TELMISARTANUM			

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09CA07 TELMISARTANUM COMPR. 40 mg

MICARDIS 40 mg 40 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

PRITOR 40 mg 40 mg BAYER HEALTHCARE AG

C09CA07 TELMISARTANUM COMPR. 80 mg

MICARDIS 80 mg 80 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

PRITOR 80 mg 80 mg BAYER HEALTHCARE AG

210 C09DA01 COMBINAȚII (LOSARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DA01 COMBINAȚII COMPR. FILM. 50 mg+12,5 mg

(LOSARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

HYZAAR(R) 50 mg/12,5 mg 50 mg+12,5 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

211 C09DA03 COMBINAȚII (VALSARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DA03 COMBINAȚII COMPR. FILM. 80 mg/12,5 mg

(VALSARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

CO-DIOVAN 80 mg/12,5 mg 80 mg/12,5 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

212 C09DA04 COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DA04 COMBINAȚII COMPR. 150 mg/12,5 mg

(IRBERSARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

COAPROVEL 150 mg/12,5 mg 150 mg/12,5 mg SANOFI PHARMA - BRISTOL MYERS SQUIBB SNC

C09DA04 COMBINAȚII COMPR. 300 mg/12,5 mg

(IRBERSARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

COAPROVEL 300 mg/12,5 mg 300 mg/12,5 mg SANOFI PHARMA - BRISTOL MYERS SQUIBB SNC

213 C09DA07 COMBINAȚII (TELMISARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DA07	COMBINAȚII	COMPR.	80/12,5 mg
(TELMISARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)			
MICARDISPLUS	80/12,5 mg	80/12,5 mg	BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH
C09DA07	COMBINAȚII	COMPR.	80 mg/12,5 mg
(TELMISARTANUM+HYDROCHLOROTHIAZIDUM)			
PRITOR PLUS	80 mg/12,5 mg	80 mg/12,5 mg	BAYER HEALTHCARE AG

214 C09DB01 COMBINAȚII (VALSARTANUM+AMLODIPINUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DB01	COMBINAȚII	COMPR. FILM.	10 mg/160 mg
(VALSARTANUM+AMLODIPINUM)			
EXFORGE	10 mg/160 mg	10 mg/160 mg	NOVARTIS EUROPHARM LTD.
C09DB01	COMBINAȚII	COMPR. FILM.	5 mg/160 mg
(VALSARTANUM+AMLODIPINUM)			
EXFORGE	5 mg/160 mg	5 mg/160 mg	NOVARTIS EUROPHARM LTD.
C09DB01	COMBINAȚII	COMPR. FILM.	5 mg/80 mg
(VALSARTANUM+AMLODIPINUM)			
EXFORGE	5 mg/80 mg	5 mg/80 mg	NOVARTIS EUROPHARM LTD.

215 C10AA04 FLUVASTATINUM Protocol: CE01E
 Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA04	FLUVASTATINUM	CAPS.	20 mg
LESCOL (R)	20	20 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH
C10AA04	FLUVASTATINUM	CAPS.	40 mg
LESCOL (R)	40	40 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH
C10AA04	FLUVASTATINUM	COMPR. ELIB. PREL.	80 mg
LESCOL (R)	XL	80 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH

216 C10AA05 ATORVASTATINUM Protocol: CE01E
 Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA05	ATORVASTATINUM	COMPR. FILM.	10 mg
SORTIS	10 mg	10 mg	PFIZER EUROPE MA EEIG
C10AA05	ATORVASTATINUM	COMPR. FILM.	20 mg
SORTIS	20 mg	20 mg	PFIZER EUROPE MA EEIG
C10AA05	ATORVASTATINUM	COMPR. FILM.	40 mg
SORTIS	40 mg	40 mg	PFIZER EUROPE MA EEIG
C10AA05	ATORVASTATINUM	COMPR. FILM.	80 mg
SORTIS	80 mg	80 mg	PFIZER EUROPE MA EEIG

217 C10AA07 ROSUVASTATINUM Protocol: CE01E
 Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA07	ROSUVASTATINUM		COMPR. FILM.		10 mg
CRESTOR	10 mg	10 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
C10AA07	ROSUVASTATINUM		COMPR. FILM.		20 mg
CRESTOR	20 mg	20 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
C10AA07	ROSUVASTATINUM		COMPR. FILM.		40 mg
CRESTOR	40 mg	40 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
C10AA07	ROSUVASTATINUM		COMPR. FILM.		5 mg
CRESTOR	5 mg	5 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
218	C10AB02	BEZAFIBRATUM			Protocol: CE01E
Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
C10AB02	BEZAFIBRATUM		DRAJ.		200 mg
REGADRIN(R) B		200 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
219	C10AB08	CIPROFIBRATUM			Protocol: CE01E
Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
C10AB08	CIPROFIBRATUM		CAPS.		100 mg
LIPANOR(R)	100 mg	100 mg		SANOFI-AVENTIS FRANCE	
220	C10AX06	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI 90 **			Protocol: C004I
C10AX06	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI 90		CAPS. MOI		1000 mg
OMACOR(R)		1000 mg		PRONOVA BIOCARE AS	
221	C10AX09	EZETIMIBUM			
Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.					
Cod restricție 2649: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:(a) boala coronariană.					
Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin					
3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului					
cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul					
inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul					
inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după					
cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului					
cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul					
inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul					
inițierii tratamentului cu ezetimib.					
Cod restricție 2650: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA					

reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (b) diabet zaharat.

Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin

3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului

la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni

la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât

155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza,

durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recenta

de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib

Cod restricție 2651: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (c) boala vasculară

periferică. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial

după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza,

durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de

două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai

mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recenta de

două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2652: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:

(d) hipercolesterolemie familială heterozigotă. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al

colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent

cu dieta și exerciții fizice.

Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recenta de

două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib

Cod restricție 2653: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:(e) boala cerebrovasculară simptomatică. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste

pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții

fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul

medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai

recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale

acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și

exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în

dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să

fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2667: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:(f) istoric familial

de boală coronariană. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul

inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical

al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent

de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai

mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recenta de

două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2668: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (g) HTA.

Controlul

inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de

tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu

statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul

inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul

inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl

după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului

la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni

la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 1989: Pacienți care îndeplinesc criteriile de eligibilitate pentru prescrierea de hipolipemiante (în concordanta cu

criteriile stabilite în Protocoalele de prescriere în vederea decontării) atunci când tratamentul cu un inhibitor de HMG CoA reductaza

(statine) este contraindicat

Cod restricție 2669: Pacienți care îndeplinesc criteriile de eligibilitate pentru prescrierea de hipolipemiante (în concordanta cu

criteriile stabilite în Protocoalele de prescriere în vederea decontării) atunci când tratamentul cu un inhibitor de HMG CoA reductaza

(statin) trebuie întrerupt sau redus la mai puțin de 20 mg/zi datorită apariției efectelor secundare următoare: (i) Mialgie severă

(simptome musculare fără creșterea CK) care survine pe perioada tratamentului cu statine; sau (ii) Miozita (creșterea importanta a CK,

cu sau fără simptomatologie musculară) demonstrată prin valori de două ori mai mari decât limita superioară a normalului la o singura

determinare sau o tendință de creștere la determinări consecutive, neexplicate de alte cauze; sau (iii) Persistenta unor valori

creștute ale transaminazelor, neexplicată de alte cauze (mai mult de trei ori decât valoarea limita maximă a normalului) în timpul

tratamentului cu o statină

Cod restricție 1991: Homozygous sitosterolaemia;

Cod restricție 2438: Pacienți cu hipercolesterolemie familială (homozigotă) care sunt eligibili pentru tratamentul cu hipolipemiante

(în concordanta cu Protocolul de prescriere în vederea decontării), în combinație cu un inhibitor de HMG CoA reductase (statin).

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AX09 EZETIMIBUM

COMPR.

10 mg

EZETROL(R)

10 mg

MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA SRL

222 C10BA02 COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)

Cod restricție 2654: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:(a) boala coronariană.

Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin

3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului

la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la

momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155

mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata

tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului

la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni

la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2655: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:(b) diabet zaharat.

Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin

3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului

la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni

la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât

155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza,

durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă

de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib

Cod restricție 2656: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:(c) boala vasculară

periferică. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după

cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doză zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata
tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al
pacientului la
momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două
luni la
momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari
decât
155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice.
Doza,
durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical
al
pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai
recenta de
două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.
Cod restricție 2657: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA
reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (d)
hipercolesterolemie
familială heterozigotă. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste
pragul
inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doză zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții
fizice.
Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul
medical al
pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai
recent de
două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale
acestuia mai
mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții
fizice.
Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul
medical al
pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai
recenta de
două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib
Cod restricție 2658: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA
reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (e) boala
cerebrovasculară simptomatică. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului
peste
pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doză zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și
exerciții
fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în
dosarul
medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie
să fie mai
recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele
ale

acestui mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2678: Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza (statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:(f) istoric familial

de boală coronariană. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul

inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de

două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale

acestui mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice.

Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de

două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2679:Tratamentul, în combinație cu dieta și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductaza

(statina) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au:(g) HTA. Controlul inadecvat sub

tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o

statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul

colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu

ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu

ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestui mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de

tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dieta și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și

nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul

inițierii

tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2431: Pacienții cu hipercolesterolemie familială (heterozigotă) care sunt eligibili pentru tratament cu hipolipemiante

(în concordanță cu criteriile stabilite prin Protocolul de prescriere în vederea decontării).

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10BA02	COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)	COMPR.	10 mg/10 mg	
INEGY (R)	10 mg/10 mg	10 mg/10 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C10BA02	COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)	COMPR.	10 mg/20 mg	
INEGY (R)	10 mg/20 mg	10 mg/20 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C10BA02	COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)	COMPR.	10 mg/40 mg	
INEGY (R)	10 mg/40 mg	10 mg/40 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C10BA02	COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)	COMPR.	10 mg/80 mg	
INEGY (R)	10 mg/80 mg	10 mg/80 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
223	C10BX03	COMBINAȚII (ATORVASTATINUM + AMLODIPINUM)		Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Pentru utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau angina pectorală care îndeplinesc criteriile

sabilite de Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante în vederea decontării, și: (a) care primesc în mod curent tratament cu un blocant de canale de calciu.

Pentru utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau angina pectorală care îndeplinesc criteriile sabilite de Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante în vederea decontării, și: (b) al căror nivel al tensiunii arteriale și/sau angina pectorală sunt insuficient controlate cu alte clase de antihipertensive și/sau medicamente anti-angina și la care terapia adjuvantă cu blocați ai canalelor de calciu ar fi adecvată;

Pentru utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau angina pectorală care îndeplinesc criteriile sabilite de Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante în vederea decontării, și (c) care nu tolerează efectele secundare ale altor clase de antihipertensive și/sau medicamente anti-angina și la care înlocuirea terapiei cu un blocant de canale de calciu ar fi indicată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10BX03	COMBINAȚII (ATORVASTATINUM + AMLODIPINUM)	COMPR. FILM.	10 mg/10 mg	
CADUET	10 mg/10 mg	10 mg/10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG
C10BX03	COMBINAȚII (ATORVASTATINUM + AMLODIPINUM)	COMPR. FILM.	5 mg/10 mg	
CADUET	5 mg/10 mg	5 mg/10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG
224	D01AA02	NATAMYCINUM		
D01AA02	NATAMYCINUM	CREMA	20 mg/g	
PIMAFUCIN		20 mg/g		ASTELLAS EUROPE B.V.
226	D01BA02	TERBINAFINUM		

Prescriere limitată: Tratamentul de primă intenție al onicomicozelor proximale sau extinse la care tratamentul topic a eșuat.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

D01BA02	TERBINAFINUM	COMPR.	250 mg	
LAMISIL (R)		250 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH
TERBINARAN		250 mg		RANBAXY UK LIMITED
TERBISIL (R)	250 mg	250 mg		GEDEON RICHTER LTD.
227	D05AX02	CALCIPOTRIOLUM *		

D05AX02	CALCIPOTRIOLUM		CREMA		50 mg/g	
DAIVONEX		50 mg/g		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		
D05AX02	CALCIPOTRIOLUM		UNGUENT		50 mg/g	
DAIVONEX	UNGUENT	50 mg/g		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		
D05AX02	CALCIPOTRIOLUM		SOL. CUT.		50 mg/ml	
DAIVONEX	SOLUȚIE CUTANATĂ	50 mg/ml		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		
	PENTRU SCALP					
D05AX02	CALCIPOTRIOLUM		UNGUENT		0.005%	
SOREL (R)	unguent 0,005%	0.005%		LEK PHARMACEUTICALS D.D.		
228	D05AX52		COMBINAȚII (CALCIPOTRIOLUM+BETAMETHASONUM) *			
D05AX52	COMBINAȚII		UNGUENT			
	(CALCIPOTRIOLUM+BETAMETHASONUM)					
DAIVOBET (R)	UNGUENT			LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		
230	D06AX01	ACIDUM FUSIDICUM				
D06AX01	ACIDUM FUSIDICUM		CREMA		2,00%	
FUCIDIN (R)		2%		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		
D06AX01	ACIDUM FUSIDICUM		UNGUENT		2,00%	
FUCIDIN (R)		2%		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		
231	D06AXN1	COMBINAȚII (NEOMYCINUM+BACITRACINUM)				
D06AXN1	COMBINAȚII (NEOMYCINUM+BACITRACINUM)		PULB. CUT.			
BANEOCIN (R)				SANDOZ GMBH		
D06AXN1	COMBINAȚII (NEOMYCINUM+BACITRACINUM)		UNGUENT			
BANEOCIN (R)				SANDOZ GMBH		
NEOBACIN				DAR AL DAWA PHARMA SRL		
232	D06BA01	SULFADIAZINUM				
D06BA01	SULFADIAZINUM		CREMA		1,00%	
DERMAZIN (R)	1%	1%		LEK PHARMACEUTICALS D.D.		
233	D06BB04	PODOPHYLLOTOXINUM *				
D06BB04	PODOPHYLLOTOXINUM		CREMA		1,5 mg/g	
WARTEC	1,5 mg/g	1,5 mg/g		STIEFEL LABORATORIES (UK) LTD.		
D06BB04	PODOPHYLLOTOXINUM		SOL. CUT.		5 mg/ml	
CONDYLINE		5 mg/ml		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.		
	Prescriere limitată: Pentru tratamentul verucilor.					
235	D07AB02	HYDROCORTISONUM BUTYRATUM				Protocol: D001L
D07AB02	HYDROCORTISONUM BUTYRATUM		CREMA		0,1%	
LOCOID (R)	crema 0,1%	0,1%		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV		
LOCOID (R)	LIPOCREAM 0,1%	0,1%		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.		
D07AB02	HYDROCORTISONUM BUTYRATUM		EMULSIE CUT.		0,1%	
LOCOID CRELO (R)	0,1%	0,1%		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV		
D07AB02	HYDROCORTISONUM BUTYRATUM		SOL. CUT.		0,1%	
LOCOID (R)		0,1%		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.		
236	D07AC13	MOMETASONUM				Protocol: D001L
D07AC13	MOMETASONUM		CREMA		1 mg/g	
ELOCOM		1 mg/g		SCHERING PLOUGH EUROPE		
D07AC13	MOMETASONUM		SOL. CUT.		1 mg/g	
ELOCOM		1 mg/g		SCHERING PLOUGH EUROPE		
D07AC13	MOMETASONUM		UNGUENT		1 mg/g	

ELOCOM		1 mg/g		SCHERING PLOUGH EUROPE	
237	D07AC14	METHYLPREDNISOLONUM	ACEPONAT		Protocol: D001L
D07AC14		METHYLPREDNISOLONUM	ACEPONAT	EMULSIE CUT.	0,1%
ADVANTAN (R)	MILK			INTENDIS GMBH	
D07AC14		METHYLPREDNISOLONUM	ACEPONAT	CREMA	1 mg/g
ADVANTAN				INTENDIS GmbH	
D07AC14		METHYLPREDNISOLONUM	ACEPONAT	UNGUENT	1 mg/g
ADVANTAN				INTENDIS GmbH	
238	D07AC17	FLUTICASONUM			Protocol: D001L
D07AC17		FLUTICASONUM		CREMA	0.05%
CUTIVATE				GLAXO WELLCOME UK LIMITED	
D07AC17		FLUTICASONUM		UNGUENT	0.005%
CUTIVATE				GLAXO WELLCOME UK LIMITED	
239	D07AD01	CLOBETASOLUM *			Protocol: D001L
D07AD01		CLOBETASOLUM		CREMA	0.05%
DERMOVATE				GLAXOWELLCOME UK LTD.	
D07AD01		CLOBETASOLUM		SOL. CUT.	0.05%
DERMOVATE (R)				GLAXO WELLCOME UK LTD.	
D07AD01		CLOBETASOLUM		UNGUENT	0.05%
DERMIONE				OZONE LABORATORIES LTD.	
DERMOVATE				GLAXOWELLCOME UK LTD.	
240	D07CA01	COMBINAȚII (HYDROCORTISONUM+ANTIINFECTIOASE)			Protocol: D001L
D07CA01		COMBINAȚII		CREMA	
(HYDROCORTISONUM+ANTIINFECTIOASE)					
FUCIDIN (R)	H			LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	
PIMAFUCORT				ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
D07CA01		COMBINAȚII		UNGUENT	
(HYDROCORTISONUM+ANTIINFECTIOASE)					
PIMAFUCORT				ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
241	D07CC01	COMBINAȚII (BETAMETHASONUM+ANTIINFECTIOASE)			Protocol: D001L
D07CC01		COMBINAȚII		CREMA	
(BETAMETHASONUM+ANTIINFECTIOASE)					
FUCICORT (R)				LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	
242	D07XC03	COMBINAȚII (MOMETASONUM + AC. SALICILICUM)			Protocol: D001L
D07XC03		COMBINAȚII (MOMETASONUM + AC. SALICILICUM)		UNGUENT	
ELOSALIC				SCHERING PLOUGH EUROPE	
243	D10AD54	COMBINAȚII (ISOTRETINOINUM + ERITROMICINUM)			
D10AD54		COMBINAȚII (ISOTRETINOINUM + ERITROMICINUM)		GEL	0,05%/0,2%
ISOTREXIN GEL				STIEFEL LABORATORIES (UK) LTD.	
244	D10AX03	ACIDUM AZELAICUM			
D10AX03		ACIDUM AZELAICUM		CREMA	200 mg/g
SKINOREN				INTENDIS GmbH	
D10AX03		ACIDUM AZELAICUM		GEL	15%
SKINOREN (R) 15%				INTENDIS GMBH	
245	D10BA01	ISOTRETINOINUM **			

Cod restricție 1354: Acnee chistică severă care nu răspunde la alte tipuri de tratamente.
Acest medicament poate cauza defecte la naștere. Isotretinoin a fost incriminat pentru cauzarea frecventă a altor efecte toxice cu potențial sever.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

D10BA01	ISOTRETINOINUM		CAPS. MOI		10 mg	
ROACCUTANE	10 mg	10 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL		
SOTRET	10 mg	10 mg		RANBAXY U.K. LIMITED		
D10BA01	ISOTRETINOINUM		CAPS. MOI		20 mg	
SOTRET	20 mg	20 mg		RANBAXY U.K. LIMITED		
246	G01AA02	NATAMYCINUM				
G01AA02	NATAMYCINUM		OVULE		100 mg	
PIMAFUCIN (R)		100 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.		
247	G01AA51	COMBINAȚII				
G01AA51	COMBINAȚII		CREMA VAG.		10 g/400.000 UI	
MACMIROR	COMPLEX	10 g/400.000 UI		POLICHEM SA		
G01AA51	COMBINAȚII		CAPS. MOI VAG.		500 mg/200000 UI	
MACMIROR	COMPLEX	500 mg/200000 UI		POLICHEM SA		
G01AA51	COMBINAȚII		CAPS. MOI VAG.			
POLYGYNAX				LAB. INNOTECH INT.		
248	G01AF12	FENTICONAZOLUM				
G01AF12	FENTICONAZOLUM		CAPS. MOI VAG.		600 mg	
LOMEXIN	600 mg	600 mg		RECORDATI SPA		
249	G01AF15	BUTOCONAZOLUM				
G01AF15	BUTOCONAZOLUM		CREMA VAG.			
GYNOFORT	2%			GEDEON RICHTER LTD.		
251	G01AX05	NIFURATELUM				
G01AX05	NIFURATELUM		DRAJ.		200 mg	
MACMIROR		200 mg		POLICHEM SA		
252	G02CB03	CABERGOLINUM *				Protocol: G001C
G02CB03	CABERGOLINUM		COMPR.		0,5 mg	
DOSTINEX		0,5 mg		PFIZER EUROPE MA EEG		
Prescriere limitată: Prevenirea apariției lactației în lăuzie.						
Cod restricție 2659: Hiperprolactinemia patologică pentru care nu este indicată intervenția chirurgicală						
Cod restricție 2660: Hiperprolactinemia patologică pentru care a fost utilizat tratament chirurgical dar cu rezultate incomplete						
253	G03AC02	LYNESTRENOLUM *				
G03AC02	LYNESTRENOLUM		COMPR.		0,5 mg	
EXLUTON (R)		0,5 mg		ORGANON NV		
254	G03AC03	LEVONORGESTRELUM ***#				Protocol: G005N
G03AC03	LEVONORGESTRELUM			DISPOZITIV INTRAUTERIN	52 mg	
MIRENA	20 mg/24 h	52 mg		SCHERING OY (SCHERING AG)		
255	G03CA04	ESTRIOLUM *				
G03CA04	ESTRIOLUM		CREMA VAG.		0,1%	
OVESTIN		0,1%		ORGANON NV		
G03CA04	ESTRIOLUM		OVULE		0,5 mg	
OVESTIN		0,5 mg		ORGANON NV		

256	G03CA09	PROMESTRIENUM *				
	G03CA09	PROMESTRIENUM	CAPS. MOI VAG.		LAB. THERAMEX	10 mg
		COLPOTROPHINE (R)	10 mg			
	G03CA09	PROMESTRIENUM	CREMA VAG.			1%
		COLPOTROPHINE (R)	1%		LAB. THERAMEX	
257	G03DA04	PROGESTERONUM *				
	G03DA04	PROGESTERONUM	CAPS. MOI			100 mg
		UTROGESTAN (R) 100 mg	100 mg		LAB. BESINS INTERNATIONAL	
	G03DA04	PROGESTERONUM	GEL			1%
		MASTOPROFEN 1%	1%		ANTIBIOTICE SA	
		PROGESTOGEL	1%		LAB. BESINS INTERNATIONAL	
258	G03DB01	DYDROGESTERONUM *				
	G03DB01	DYDROGESTERONUM	COMPR. FILM.			10 mg
		DUPHASTON (R)	10 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
259	G03DC03	LYNESTRENOLUM *				
	G03DC03	LYNESTRENOLUM	COMPR.			5 mg
		ORGAMETRIL	5 mg		ORGANON NV	
260	G03DC05	TIBOLONUM **				
	G03DC05	TIBOLONUM	COMPR.			2,5 mg
		LADYBON	2,5 mg		ZENTIVA A.S.	
	G03DC05	TIBOLONUM	COMPR.			2,5 mg
		LIVIAL (R) 2,5 mg	2,5 mg		ORGANON NV	
261	G03FA01	COMBINAȚII **				
	G03FA01	COMBINAȚII	COMPR. FILM.			1 mg/0,5 mg
		ACTIVELLE 1 mg/0,5 mg	1 mg/0,5 mg		NOVO NORDISK A/S	
262	G03FA14	COMBINAȚII **				
	G03FA14	COMBINAȚII	COMPR. FILM.			Protocol: G002N
		FEMOSTON (R) conti 1/5			SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
263	G03FA15	ESTRADIOLUMVALERAT+DIENOGEST **				
	G03FA15	ESTRADIOLUMVALERAT+DIENOGEST	DRAJ.			Protocol: G002N
		KLIMODIEN			SCHERING AG	
264	G03FA17	COMBINAȚII **				
	G03FA17	COMBINAȚII	COMPR. FILM.			Protocol: G002N
		ANGELIQ			SCHERING AG	
265	G03FB01	COMBINAȚII **				
	G03FB01	COMBINAȚII	DRAJ.			Protocol: G002N
		CYCLO PROGINOVA (R)			SCHERING AG	
266	G03FB05	COMBINAȚII **				
	G03FB05	COMBINAȚII	COMPR. FILM.			Protocol: G002N
		NOVOFEM			NOVO NORDISK A/S	
267	G03FB08	COMBINAȚII **				
	G03FB08	COMBINAȚII	COMPR. FILM.			Protocol: G002N
		FEMOSTON 2/10			SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
	G03FB08	COMBINAȚII	COMPR. FILM.			
		FEMOSTON 2/10			SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
268	G03GA05	FOLITROPINUM ALFA ****#				
						Protocol: G003N

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie.

NOTA: Cu exceptia cazurilor de hipopituitarism sau amenoree primară, pacienta trebuie să fi fost tratată anterior cu citrat de

clomifen și/sau gonadorelin, iar tratamentul să fi rămas fără efect (sarcina nu a fost obținută). Femeile care au urmat tratament

pentru inducerea ovulației cu alte clase de medicamente și nu au obținut o sarcină necesită evaluare laparoscopică pentru a exclude alte cauze care împiedică apariția unei sarcini.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

G03GA05	FOLITROPINUM ALFA		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	150 UI
GONAL - f	150 UI	150 UI	SERONO EUROPE LTD.	
G03GA05	FOLITROPINUM ALFA		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	75 UI
GONAL - f	75 UI	75 UI	SERONO EUROPE LTD.	

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie

269	G03GA06	FOLLITROPINUM BETA ****#		Protocol: G008N
-----	---------	--------------------------	--	-----------------

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie.

NOTA: Cu exceptia cazurilor de hipopituitarism sau amenoree primară, pacienta trebuie să fi fost tratată anterior cu citrat de

clomifen și/sau gonadorelin, iar tratamentul să fi rămas fără efect (sarcina nu a fost obținută). Femeile care au urmat tratament

pentru inducerea ovulației cu alte clase de medicamente și nu au obținut o sarcină necesită evaluare laparoscopică pentru a exclude alte cauze care împiedică apariția unei sarcini.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

G03GA06	FOLLITROPINUM BETA		SOL. INJ.	100 UI/0,5 ml
PUREGON	100 UI/0,5 ml	100 UI/0,5 ml	N. V. ORGANON	
G03GA06	FOLLITROPINUM BETA		SOL. INJ.	300 UI/0.36 ml
PUREGON	300 UI/0,36 ml	300 UI/0.36 ml	N. V. ORGANON	
G03GA06	FOLLITROPINUM BETA		SOL. INJ.	50 UI/0,5 ml
PUREGON	50 UI/0,5 ml	50 UI/0,5 ml	N. V. ORGANON	
G03GA06	FOLLITROPINUM BETA		SOL. INJ.	600 UI/0.72 ml
PUREGON	600 UI/0,72 ml	600 UI/0.72 ml	N. V. ORGANON	
G03GA06	FOLLITROPINUM BETA		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	100 UI/ml
PUREGON	100 UI	100 UI/ml	ORGANON NV	
G03GA06	FOLLITROPINUM BETA		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	50 UI/ml
PUREGON	50 UI	50 UI/ml	ORGANON NV	

271	G03GB02	CLOMIFENUM		
G03GB02	CLOMIFENUM		COMPR.	50 mg
CLOSTILBEGYT		50 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC
OVA - MIT		50 mg		REMEDICA LTD.

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie

272	G03XC01	RALOXIFENUM		
G03XC01	RALOXIFENUM		COMPR. FILM.	60 mg
EVISTA	60 mg	60 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV

Cod restricție 3006: Monoterapie cu medicamente antiabsorbitive pentru tratamentul și profilaxia osteoporozei sexoidoprice la femei până

la vârsta de 60 ani.

NOTA: Agenții antiabsorbitivi utilizați în tratamentul osteoporozei instalate sunt: ALENDRONATE SODIUM, RISEDRONAT SODIUM, RALOXIFEN

HYDROCHLORIDE, IBANDRONATE, ZOLENDRONATE ȘI STRONTIUM RANELATE (agent antiabsorbitiv și formator osos).

273	G04BD04	OXYBUTYNINUM				
	G04BD04	OXYBUTYNINUM	COMPR.			5 mg
	DRIPTANE (R)	5 mg			LAB. FOURNIER SA	
	Prescriere limitată: Hipereactivitate a detrusorului					
274	G04BD07	TOLTERODINUM **#				Protocol: G010N
	G04BD07	TOLTERODINUM	CAPS. ELIB. PREL.			4 mg
	DETRUSITOL SR	4 mg			PFIZER EUROPE MA EEIG	
275	G04BD08	SOLIFENACINUM SUCCINATE **#				Protocol: G009N
	G04BD08	SOLIFENACINUM SUCCINATE	COMPR. FILM.			10 mg
	VESICARE	10 mg			ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
	G04BD08	SOLIFENACINUM SUCCINATE	COMPR. FILM.			5 mg
	VESICARE	5 mg			ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
276	G04BD09	TROSPIUM				
	G04BD09	TROSPIUM	COMPR. FILM.			15 mg
	INKONTAN	15 mg			PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H.	
	G04BD09	TROSPIUM	COMPR. FILM.			30 mg
	INKONTAN	30 mg			PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H.	
277	G04CA01	ALFUZOSINUM				
	G04CA01	ALFUZOSINUM	COMPR. ELIB. PREL.			10 mg
	ALFURAN MR	10 mg			TERAPIA S.A.	
	XATRAL SR	10 mg			SANOFI-SYNTHELABO FRANCE	
	G04CA01	ALFUZOSINUM	COMPR. FILM. ELIB. PREL.			5 mg
	XATRAL (R) LP	5 mg			SANOFI-SYNTHELABO FRANCE	
278	G04CA02	TAMSULOSINUM				
	Prescriere limitată: Tratamentul hiperplaziei benigne de prostata.					
	Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului					
	G04CA02	TAMSULOSINUM	CAPS. ELIB. MODIF.			0,4 mg
	TAMSOL	0,4 mg			GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
	TAMSULOSIN ACTAVIS	0,4 mg			ACTAVIS GROUP HF.	
	G04CA02	TAMSULOSINUM	CAPS. ELIB. MODIF.			0,4 mg
	FOKUSIN	0,4 mg			ZENTIVA AS	
	G04CA02	TAMSULOSINUM	CAPS. ELIB. PREL.			0,4 mg
	CONTIFLO MR	0,4 mg			RANBAXY UK LTD.	
	TANYZ	0,4 mg			KRKA D.D. NOVO MESTO	
	G04CA02	TAMSULOSINUM	COMPR. FILM. ELIB. PREL.			0,4 mg
	OMNIC TOCAS (R)	0,4			ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
279	G04CB01	FINASTERIDUM *				
	Prescriere limitată: Tratamentul hiperplaziei benigne de prostata.					
	Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului					
	G04CB01	FINASTERIDUM	COMPR. FILM.			5 mg
	MOSTRAFIN	5 mg			PLIVA LJUBLIJANA D.O.O.	
	PROSCAR	5 mg			MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
	TAREDOX	5 mg			DR. REDDY'S LABORATORIES	
	G04CB01	FINASTERIDUM	COMPR. FILM.			5 mg
	MOSTRAFIN	5 mg			PLIVA LJUBLIJANA D.O.O.	
	PROSCAR	5 mg			MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
	TAREDOX	5 mg			DR. REDDY'S LABORATORIES	

G04CB01	FINASTERIDUM		COMPR. FILM.		5 mg	
FINASTERID SANDOZ 5 mg	5 mg			HEXAL AG		
280	G04CB02	DUTASTERIDUM *				
Prescriere limitată: Tratamentul hiperplaziei benigne de prostata.						
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului						
G04CB02	DUTASTERIDUM		CAPS. MOI		0,5 mg	
AVODART (R)	0,5 mg			GLAXO GROUP LTD.		
281	H01AA02	TETRACOSACTIDUM				
H01AA02	TETRACOSACTIDUM		SUSP. INJ.		1 mg/ml	
SYNACHTEN DEPOT	1 mg/ml			NOVARTIS PHARMA GMBH		
282	H01AC01	SOMATROPINUM ***#				Protocol: H009E
H01AC01	SOMATROPINUM		SOL. INJ.		10 mg/1,5 ml	
NORDITROPIN SIMPLEX x	10 mg/1,5 ml			NOVO NORDISK A/S		
10 mg/1,5 ml						
H01AC01	SOMATROPINUM		SOL. INJ.		10 mg/2 ml	
NUTROPINAq 10 mg/2 ml	10 mg/2 ml			IPSEN LIMITED		
H01AC01	SOMATROPINUM		SOL. INJ.		3,3 mg/ml	
OMNITROPE 3,3 mg/ml	3,3 mg/ml			SANDOZ GMBH		
H01AC01	SOMATROPINUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		4 mg (12 ui)	
ZOMACTON	4 mg (12 ui)			FERING GMBH		
H01AC01	SOMATROPINUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		5.3 mg/ml (16 ui)	
GENOTROPIN (R) 16 ui (5,3 mg)	5.3 mg/ml (16 ui)			PFIZER EUROPE MA EEIG		
H01AC01	SOMATROPINUM		SOL. INJ.		5 mg/1,5 ml	
NORDITROPIN SIMPLEXx 5 mg/1,5 ml	5 mg/1,5 ml			NOVO NORDISK A/S		
283	H01CC01	GANIRELIXUM ***#				Protocol: G004N
H01CC01	GANIRELIXUM		SOL. INJ.		0,25 mg/0,5 ml	
ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml	0,25 mg/0,5 ml			N. V. ORGANON		
284	H01CC02	CETRORELIXUM ***#				Protocol: H004E
H01CC02	CETRORELIXUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		0,25 mg	
CETROTIDE 0,25 mg	0,25 mg			SERONO EUROPE LTD.		
H01CC02	CETRORELIXUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		3 mg	
CETROTIDE 3 mg	3 mg			SERONO EUROPE LTD.		
285	H02AA02	FLUDROCORTISONUM				
H02AA02	FLUDROCORTISONUM		COMPR.		0,1 mg	
ASTONIN H	0,1 mg			MERCK KGAA		
286	H02AB01	BETAMETHASONUM				
H02AB01	BETAMETHASONUM		SUSP. INJ. I.M.		7 mg/ml	
DIPROPHOS (R)	7 mg/ml			SCHERING PLOUGH EUROPE		
287	H02AB06	PREDNISOLONUM				
H02AB06	PREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		250 mg	
SOLU - DECORTIN H 250	250 mg			MERCK KGAA		
H02AB06	PREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		50 mg	
SOLU - DECORTIN H 50	50 mg			MERCK KGAA		
288	H03BB02	THIAMAZOLUM				
H03BB02	THIAMAZOLUM		COMPR. FILM.		10 mg	
THYROZOL (R) 10 mg	10 mg			MERCK KGAA		
H03BB02	THIAMAZOLUM		COMPR. FILM.		20 mg	

THYROZOL(R) 20 mg	20 mg		MERCK KGAA	
H03BB02 THIAMAZOLUM		COMPR. FILM.		5 mg
THYROZOL(R) 5 mg	5 mg		MERCK KGAA	
289 H05BA01	CALCITONINUM (SOMON)			
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SOL. INJ.		100 UI
TONOCALCIN 100 UI	100 UI		ALFA WASSERMANN SPA	
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SPRAY NAZ., SOL.		100 ui/doza
NYLEX 100 UI/doza	100 UI/doza		PHARMACEUTICAL IND. PROEL EPAM. G. CORONIS SA	
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SOL. INJ.		100 UI/ml
NYLEX(R)	100 UI/ml		PROEL E.P. CORONIS SA	
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SPRAY NAZAL - SOL.		200 UI/doza
MIACALCIC(R) NASAL 200	200 ui/doza		NOVARTIS PHARMA GMBH	
NYLEX(R)	200 UI/doza		PROEL E.P. CORONIS SA	
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SOL. INJ.		50 ui/ml
MIACALCIC(R)	50 ui/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
290 J01CR01	AMPICILLINUM + SULBACTAM			
J01CR01 AMPICILLINUM + SULBACTAM		PULB. PT. SOL. INJ.		1 g+500 mg
AMPIPLUS(R) 1,5 g	1 g+500 mg		ANTIBIOTICE SA	
291 J01CR04	SULTAMICILLINUM			
J01CR04 SULTAMICILLINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
UNASYN	250 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01CR04 SULTAMICILLINUM		COMPR. FILM.		375 mg
UNASYN	375 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
292 J01DC10	CEFPROZILUM			
J01DC10 CEFPROZILUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
CEFZIL 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.	
J01DC10 CEFPROZILUM		COMPR. FILM.		250 mg
CEFZIL 250 mg	250 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.	
J01DC10 CEFPROZILUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
CEFZIL 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.	
J01DC10 CEFPROZILUM		COMPR. FILM.		500 mg
CEFZIL 500 mg	500 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.	
293 J01DD14	CEFTIBUTENUM			
J01DD14 CEFTIBUTENUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		36 mg/ml
CEDAX	36 mg/ml		SCHERING PLOUGH EUROPE	
J01DD14 CEFTIBUTENUM		CAPS.		400 mg
CEDAX	400 mg		SCHERING PLOUGH EUROPE	
294 J01FA02	SPIRAMYCINUM			
J01FA02 SPIRAMYCINUM		COMPR. FILM.		1,5 M ui
ROVAMYCINE(R) 1,5 Mil. UI	1,5 M ui		LAB. AVENTIS	
J01FA02 SPIRAMYCINUM		COMPR. FILM.		3 M ui
ROVAMYCINE(R) 3 Mil. UI	3 M ui		LAB. AVENTIS	
295 J01FA10	AZITHROMYCINUM			
J01FA10 AZITHROMYCINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml
AZITROMICINA SANDOZ 100 mg/5 ml	100 mg/5 ml		SANDOZ SRL	
J01FA10 AZITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		125 mg
SUMAMED 125 mg	125 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	

J01FA10	AZITHROMYCINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	200 mg/5 ml
	AZITROMICINA SANDOZ	200 mg/5 ml		SANDOZ SRL
J01FA10	AZITHROMYCINUM		PULB. + SOLV. SUSP. ORALĂ	200 mg/5 ml
	AZITROX	200 mg/5 ml		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01FA10	AZITHROMYCINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	200 mg/5 ml
	SUMAMED FORTE	200 mg/5 ml		PLIVA LJUBLIJANA D.O.O.
J01FA10	AZITHROMYCINUM		CAPS.	250 mg
	AZATRIL	250 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J01FA10	AZITHROMYCINUM		COMPR. FILM.	250 mg
	AZITROMICINA SANDOZ	250 mg		SANDOZ S.R.L.
	COMPRIMATE FILMATE			
	AZITROX (R)	250 mg		ZENTIVA AS
J01FA10	AZITHROMYCINUM		COMPR. FILM.	500 mg
	AZITROMICINA SANDOZ	500 mg		SANDOZ S.R.L.
	COMPRIMATE FILMATE			
	AZITROX (R)	500 mg		ZENTIVA AS
	AZRO (R)	500 mg		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
	SUMAMED	500 mg		PLIVA LJUBLIJANA D.O.O.
	ZITROCIN	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.
J01FA10	AZITHROMYCINUM		GRAN. ELIB. PREL. PT. SUSP. ORALĂ	2 g
	ZMAX	2 g		PFIZER EUROPE MA EEIG

296 J01FF01 CLINDAMYCINUM

Prescriere limitată: Infecții cu coci Gram pozitivi care nu pot fi tratate eficient cu peniciline.

Infecții severe cu germeni anaerobi.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01FF01	CLINDAMYCINUM		CAPS.	150 mg
	DALACIN C	150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG
J01FF01	CLINDAMYCINUM		CAPS.	300 mg
	DALACIN C	300 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG
297	J01MA12	LEVOFLOXACINUM		
J01MA12	LEVOFLOXACINUM		COMPR. FILM.	500 mg
	TAVANIC (R)	500 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
298	J01MA14	MOXIFLOXACINUM		
J01MA14	MOXIFLOXACINUM		COMPR. FILM.	400 mg
	AVELOX (R)	400 mg		BAYER HEALTHCARE AG
299	J02AC02	ITRACONAZOLUM *		
J02AC02	ITRACONAZOLUM		CAPS.	100 mg
	ITRACONAZOL	100 mg		TERAPIA S.A.
	OMICRAL	100 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
	ORUNGAL	100 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV
300	J05AB11	VALACYCLOVIRUM *		
J05AB11	VALACYCLOVIRUM		COMPR. FILM.	500 mg
	VALTRES	500 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

Prescriere limitată: Tratamentul pacienților cu herpes zoster în decurs de 72 de ore de la debutul rash-ului

Prescriere limitată: Herpes zoster oftalmic.

Prescriere limitată: Herpes genital inițial moderat/sever.

Prescriere limitată: Tratamentul episodic sau supresiv al herpesului genital recurent (forme moderate/severe).

301	J05ABN1	BRIVUDINUM *#			
Prescriere limitată: Tratamentul pacienților cu herpes zoster în decurs de 72 de ore de la debutul rash-ului.					
J05ABN1	BRIVUDINUM		COMPR.		125 mg
BRIVAL(R)		125 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
302	L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM *			
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		DRAJ.		50 mg
ENDOXAN(R)	50 mg	50 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
305	L02AE04	TRIPTORELINUM ***#			
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată (până la 6 luni) al endometriozei confirmate histologic.					
Tratamentul pubertății precoce.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului					
L02AE04	TRIPTORELINUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		0,1 mg
DIPHERELINE	0,1 mg	0,1 mg		BEAUFOUR IPSEN PHARMA	
L02AE04	TRIPTORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. I.M. ELIB. PREL.		11,25 mg
DIPHERELINE(R)	11,25 mg	11,25 mg		BEAUFOUR IPSEN PHARMA	
L02AE04	TRIPTORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. I.M. ELIB. PREL.		3.75 mg
DIPHERELINE(R)	3,75 mg	3.75 mg		BEAUFOUR IPSEN PHARMA	
306	L04AX01	AZATHIOPRINUM *			
L04AX01	AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.		50 mg
IMURAN(R)		50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
307	M01AC01	PIROXICAMUM			
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
M01AC01	PIROXICAMUM		COMPR.		20 mg
FLAMEXIN		20 mg		CHIESI FARMACEUTICI SPA	
N - PIROXICAM	MEDUMAN 20 mg	20 mg		MEDUMAN S.A.	
PIROXICAM	20 mg	20 mg		ARENA GROUP SA	
PIROXICAM	LPH 20 mg	20 mg		LABORMED PHARMA SA	
PIROXSAL		20 mg		SLAVIA PHARM SRL	
M01AC01	PIROXICAMUM		COMPR. EFF.		20 mg
FLAMEXIN		20 mg		CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.	
M01AC01	PIROXICAMUM		SUPOZ.		20 mg
PIROXICAM	20 mg	20 mg		SINTOFARM SA	
M01AC01	PIROXICAMUM		SOL. INJ.		20 mg/ml
FELDENE(R)	20 mg/ml	20 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
HOTEMIN		20 mg/ml		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
M01AC01	PIROXICAMUM		PULB. PT. SOL. ORALĂ		20 mg/plic
FLAMEXIN(R)		20 mg/plic		CHIESI FARMACEUTICI SPA	
M01AC01	PIROXICAMUM		SUPOZ.		40 mg
PIROXICAM	40 mg	40 mg		ANTIBIOTICE SA	
308	M01AC05	LORNOXICAMUM			
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
M01AC05	LORNOXICAMUM		COMPR. FILM.		4 mg
XEFO(R)	4 mg	4 mg		NYCOMED AUSTRIA GMBH	
M01AC05	LORNOXICAMUM		COMPR. FILM.		8 mg
XEFO(R)	8 mg	8 mg		NYCOMED AUSTRIA GMBH	

Protocol: L013E

M01AC05	LORNOXICAMUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	8 mg/2 ml
	XEFO 8 mg/2 ml	8 mg/2 ml		NYCOMED AUSTRIA GMBH
309	M01AE17	DEKKETOPROFENUM		
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AE17	DEKKETOPROFENUM		COMPR. FILM.	25 mg
	TADOR	25 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP
M01AE17	DEKKETOPROFENUM		SOL. INJ./CONC. PT. SOL. PERF.	50 mg/2 ml
	TADOR INJECT	50 mg/2 ml		MENARINI INTERNAȚIONAL OPERATIONS S.A.
310	M01AH01	CELECOXIBUM		
Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic antiinflamator la pacienții cu intoleranță la AINS neselective.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AH01	CELECOXIBUM		CAPS.	100 mg
	CELEBREX 100 mg	100 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG
M01AH01	CELECOXIBUM		CAPS.	200 mg
	CELEBREX 200 mg	200 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG
311	M01AH05	ETORICOXIBUM		
Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic antiinflamator la pacienții cu intoleranță la AINS neselective.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AH05	ETORICOXIBUM		COMPR. FILM.	120 mg
	ARCOXIA (R) 120 mg	120 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
M01AH05	ETORICOXIBUM		COMPR. FILM.	60 mg
	ARCOXIA (R) 60 mg	60 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
M01AH05	ETORICOXIBUM		COMPR. FILM.	90 mg
	ARCOXIA (R) 90 mg	90 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
312	M01AX05	GLUCOSAMINUM		
M01AX05	GLUCOSAMINUM		PULB. PT. SOL. ORALĂ	150 mg/plic
	DONA (R)	150 mg/plic		ROTTAPHARM SPA
313	M01AX17	NIMESULIDUM		
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AX17	NIMESULIDUM		COMPR.	100 mg
	APONIL	100 mg		MEDOCHEMIE LTD
	AULIN (R) 100 mg	100 mg		CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH
	COXTRAL	100 mg		ZENTIVA AS
	LEMESIL	100 mg		ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS
	NIMESULID LPH 100 mg	100 mg		LABORMED PHARMA SA
	NIMESULID 100 mg	100 mg		MAGISTRA C & C
	NIMESULID ARENA 100 mg	100 mg		ARENA GROUP S.A.
	NIMESULID SLAVIA	100 mg		SLAVIA PHARM SRL
	NISE 100 mg	100 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES
M01AX17	NIMESULIDUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	100 mg
	SULIDAMOR	100 mg		FARMACEUTICI DAMOR SPA
M01AX17	NIMESULIDUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ	100 mg/plic
	AULIN (R)	100 mg/plic		CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH
	NIMESIL	100 mg/plic		LAB. GUIDOTTI SPA
314	M03BX01	BACLOFENUM		

M03BX01	BACLOFENUM		COMPR.		10 mg
	LIORESAL (R)	10 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M03BX01	BACLOFENUM		COMPR.		25 mg
	LIORESAL (R)	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
315	M05BA04	ACIDUM ALENDRONICUM *			
Cod restricție 3001: Tratamentul osteoporozei la pacienți cu scor T<=/ -2,5 măsurat DEXA (coloana vertebrală sau sold).					
Cod restricție 3002: Tratamentul osteoporozei la pacienți cu scor T<=/ -2 măsurat DEXA (coloana vertebrală sau sold) și istoric de fracturi pe structuri osoase fragile.					
Cod restricție 3003: Tratamentul osteoporozei la paciente în postmenopauză care au suferit fracturi vertebrale osteoporotice în antecedente.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
M05BA04	ACIDUM ALENDRONICUM		COMPR.		10 mg
	FOSAMAX 10 mg	10 mg		MERCK SHARP & DOHME S.R.L.	
M05BA04	ACIDUM ALENDRONICUM		COMPR.		70 mg
	FOSAMAX 70 mg	70 mg		MERCK SHARP & DOHME S.R.L.	
316	M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM *			
Cod restricție 3001: Tratamentul osteoporozei la pacienți cu scor T<=/ -2,5 măsurat DEXA (coloana vertebrală sau sold).					
Cod restricție 3002: Tratamentul osteoporozei la pacienți cu scor T<=/ -2 măsurat DEXA (coloana vertebrală sau sold) și istoric de fracturi pe structuri osoase fragile.					
Cod restricție 3003: Tratamentul osteoporozei la paciente în postmenopauză care au suferit fracturi vertebrale osteoporotice în antecedente.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM		COMPR. FILM.		150 mg
	BONVIVA 150 mg	150 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
317	M05BA07	ACIDUM RISEDRONICUM *			
Cod restricție 3001: Tratamentul osteoporozei la pacienți cu scor T<=/ -2,5 măsurat DEXA (coloana vertebrală sau sold).					
Cod restricție 3002: Tratamentul osteoporozei la pacienți cu scor T<=/ -2 măsurat DEXA (coloana vertebrală sau sold) și istoric de fracturi pe structuri osoase fragile.					
Cod restricție 3003: Tratamentul osteoporozei la paciente în postmenopauză care au suferit fracturi vertebrale osteoporotice în antecedente.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
M05BA07	ACIDUM RISEDRONICUM		COMPR. FILM.		35 mg
	ACTONEL (R) SĂPTĂMĂNAL	35 mg		AVENTIS PHARMA AB	
318	M05BX03	STRONTIUM RANELATUM *			
M05BX03	STRONTIUM RANELATUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		2 g
	OSSEOR 2 g	2 g		LES LAB. SERVIER	
319	M05BB03	COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM+COLECALCIFEROLUM) *			
Cod restricție 3001: Tratamentul osteoporozei la pacienți cu scor T<=/ -2,5 măsurat DEXA (coloana vertebrala sau sold).					
Cod restricție 3002: Tratamentul osteoporozei la pacienți cu scor T<=/ -2 măsurat DEXA (coloana vertebrala sau sold) și istoric de					

fracturi pe structuri osoase fragile.

Cod restricție 3003: Tratamentul osteoporozei la paciente în postmenopauză care au suferit fracturi vertebrale osteoporotice în antecedente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M05BB03 COMBINAȚII (ACIDUM COMPR. 70 mg/2800 UI

ALENDRONICUM+COLECALCIFEROLUM)

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI

70 mg/2800 UI

MERCK SHARP & DOHME LTD.

320 N02AA05

OXYCODONUM *#

Prescriere limitată: Durere severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Durere cronică severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide, unde durata totală a tratamentului opioid este mai scurtă de 12 luni.

Risc înalt de apariție a dependenței.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N02AA05 OXYCODONUM

COMPR. FILM. ELIB. MODIF.

10 mg

OXYCONTIN(R) 10 mg

10 mg

MUNDIPHARMA GMBH

N02AA05 OXYCODONUM

COMPR. FILM. ELIB. MODIF.

20 mg

OXYCONTIN(R) 20 mg

20 mg

MUNDIPHARMA GMBH

N02AA05 OXYCODONUM

COMPR. FILM. ELIB. MODIF.

40 mg

OXYCONTIN(R) 40 mg

40 mg

MUNDIPHARMA GMBH

N02AA05 OXYCODONUM

COMPR. FILM. ELIB. MODIF.

80 mg

OXYCONTIN(R) 80 mg

80 mg

MUNDIPHARMA GMBH

321 N02AA08

DIHYDROCODEINUM *

N02AA08 DIHYDROCODEINUM

COMPR. ELIB. PREL.

120 mg

DHC CONTINUS 120 mg

120 mg

MUNDIPHARMA GMBH

N02AA08 DIHYDROCODEINUM

COMPR. ELIB. PREL.

60 mg

DHC CONTINUS 60 mg

60 mg

MUNDIPHARMA GMBH

N02AA08 DIHYDROCODEINUM

COMPR. ELIB. PREL.

90 mg

DHC CONTINUS 90 mg

90 mg

MUNDIPHARMA GMBH

322 N02AX52

COMBINAȚII (TRAMADOLUM+PARACETAMOLUM)

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirina și /sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.

N02AX52 COMBINAȚII

COMPR. FILM.

37,5 mg+325 mg

(TRAMADOLUM+PARACETAMOLUM)

ZALDIAR(R)

37,5 mg+325 mg

GRUNENTHAL GMBH

323 N03AE01

CLONAZEPAMUM

N03AE01 CLONAZEPAMUM

COMPR.

0,5 mg

RIVOTRIL

0,5 mg

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

N03AE01 CLONAZEPAMUM

COMPR.

2 mg

RIVOTRIL(R)

2 mg

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

324 N03AX16

PREGABALINUM **#

Protocol: N025G;

N032G

N03AX16 PREGABALINUM

CAPS.

150 mg

LYRICA 150 mg

150 mg

PFIZER LTD.

N03AX16 PREGABALINUM

CAPS.

300 mg

LYRICA 300 mg

300 mg

PFIZER LTD.

N03AX16 PREGABALINUM

CAPS.

75 mg

LYRICA 75 mg	75 mg		PFIZER LTD.	
326 N04BC05	PRAMIPEXOLUM *			
Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic al sindromului idiopatic al picioarelor neliniștite, forme moderate/severe. La acest medicament au fost raportate episoade de instalare bruscă a somnului fără avertizare în timpul activității. Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
N04BC05 PRAMIPEXOLUM		COMPR.		0,18 mg
MIRAPEXIN 0,18 mg	0,18 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INTERNAȚIONAL GMBH	
N04BC05 PRAMIPEXOLUM		COMPR.		0.7 mg
MIRAPEXIN 0,7 mg	0.7 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INTERNAȚIONAL GMBH	
327 N04BXN1	PIRIBEDILUM **			
N04BXN1 PIRIBEDILUM		DRAJ. ELIB. PREL.		50 mg
PRONORAN(R) 50 mg LP	50 mg		LES LAB. SERVIER IND.	
328 N05AL03	TIAPRIDUM			
N05AL03 TIAPRIDUM		COMPR.		100 mg
TIAPRIDAL(R) 100 mg	100 mg		SANOFI-SYNTHELABO FRANCE	
N05AL03 TIAPRIDUM		SOL. INJ.		100 mg/2 ml
TIAPRIDAL 100 mg/2 ml	100 mg/2 ml		SANOFI-AVENTIS FRANCE	
329 N05BE01	BUSPIRONUM			
Prescriere limitată: Pentru tratamentul de scurtă durată al anxietății. Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
N05BE01 BUSPIRONUM		COMPR.		10 mg
SPITOMIN 10 mg	10 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
STRESSIGAL	10 mg		ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS	
N05BE01 BUSPIRONUM		COMPR.		5 mg
SPITOMIN 5 mg	5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
330 N06AA21	MAPROTILINUM *			
N06AA21 MAPROTILINUM		COMPR. FILM.		10 mg
LUDIOMIL(R) 10 mg	10 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
N06AA21 MAPROTILINUM		COMPR. FILM.		25 mg
LUDIOMIL(R) 25 mg	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
331 N06AB10	ESCITALOPRAMUM **			Protocol: N009F
N06AB10 ESCITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		10 mg
CIPRALEX 10 mg	10 mg		H. LUNDBECK A/S	
N06AB10 ESCITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		5 mg
CIPRALEX 5 mg	5 mg		H. LUNDBECK A/S	
332 N06AX05	TRAZODONUM **			Protocol: N010F
N06AX05 TRAZODONUM		COMPR. ELIB. PREL.		150 mg
TRITTICO AC 150 mg	150 mg		ANGELINI FRANCESCO SPA	
333 N06AX14	TIANEPTINUM **			Protocol: N011F
N06AX14 TIANEPTINUM		DRAJ.		12,5 mg
COAXIL(R)	12,5 mg		LES LAB. SERVIER IND.	
334 N06AX17	MILNACIPRANUM **			Protocol: N002F
N06AX17 MILNACIPRANUM		CAPS.		25 mg
IXEL	25 mg		PIERRE FABRE MEDICAMENT	
N06AX17 MILNACIPRANUM		CAPS.		50 mg
IXEL	50 mg		PIERRE FABRE MEDICAMENT	
335 N06AX21	DULOXETINUM **			Protocol: N014F

N06AX21	DULOXETINUM		CAPS. GASTROREZ.		30 mg
CYMBALTA	30 mg	30 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
N06AX21	DULOXETINUM		SOL. PERF.		100 mg/50 ml
CYMBALTA	60 mg	60 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
336	N06AXN1	BUPROPIONUM **#			
N06AXN1	BUPROPIONUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		150 mg
WELLBUTRIN SR	150 mg	150 mg		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
337	N06BX16	PRAMIRACETAMUM **#			
N06BX16	PRAMIRACETAMUM		COMPR. FILM.		600 mg
PRAMISTAR		600 mg		F.I.R.M.A. S.p.a. (MENARINI GROUP)	
338	N06BX18	VINPOCETINUM			
N06BX18	VINPOCETINUM		COMPR.		10 mg
CAVINTON (R) FORTE		10 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
N06BX18	VINPOCETINUM		CAPS.		5 mg
VIMPOCETIN	5 mg	5 mg		VIM SPECTRUM SRL	
N06BX18	VINPOCETINUM		COMPR.		5 mg
CAVINTON (R)		5 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
339	N07CA01	BETAHISTINUM			
N07CA01	BETAHISTINUM		COMPR.		16 mg
BETASERC (R)	16 mg	16 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
N07CA01	BETAHISTINUM		COMPR.		24 mg
BETASERC (R)	24 mg	24 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
N07CA01	BETAHISTINUM		COMPR.		80 mg
URUTAL	8 mg	80 mg		A & G MED TRADING S.R.L.	
N07CA01	BETAHISTINUM		COMPR.		8 mg
BETASERC (R)	8 mg	8 mg		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
MICROSER		8 mg		PRODOTTI FORMENTI	
VESTIBO	8 mg	8 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
340	N07CA52	COMBINAȚII (CINNARIZINUM+DIMENHIDRATUM)			
N07CA52	COMBINAȚII		COMPR.		
(CINNARIZINUM+DIMENHIDRATUM)					
ARLEVERT				HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO.KG	
341	N07XN01	HIDROLIZAT DE PROTEINA DIN CREIER DE PORCINA **			Protocol: N026F
N07XN01	HIDROLIZAT DE PROTEINA DIN CREIER DE PORCINA		SOL. INJ./PERF.		215.2 mg/ml
CEREBROLYSIN (R)		215.2 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
342	P01BA02	HYDROXYCHLOROQUINUM			
P01BA02	HYDROXYCHLOROQUINUM		COMPR. FILM.		200 mg
PLAQUENIL (R)		200 mg		SANOFI-SYNTHELABO LTD.	
343	R03AC04	FENOTEROLUM			
R03AC04	FENOTEROLUM		SOL. DE INHALAT PRESURIZATA		100 mg/doza
BEROTEC N -	100 mg	100 mg/doza		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
344	R01AD05	BUDESONIDUM *			
Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul rinitei alergice.					
R01AD05	BUDESONIDUM		SPRAY NAZAL SUSP.		32 mg/doza
RHINOCORT (R) AQUA		32 mg/doza		ASTRAZENECA AB	
R01AD05	BUDESONIDUM		SPRAY NAZ., SUSP.		50 mg/doza

TAFEN NASAL	50 mg/doza	LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
345 R01AD08	FLUTICASONUM *		
R01AD08 FLUTICASONUM		SPRAY NAZAL SUSP.	50 mg/doza
FLIXONASE (R)	50 mg/doza	GLAXOWELLCOME UK LTD.	
Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul rinitei alergice			
346 R01AD09	MOMETASONUM *		
R01AD09 MOMETASONUM		SPRAY NAZAL SUSP.	50 mg/doza
NASONEX	50 mg/doza	SCHERING PLOUGH EUROPE	
Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul rinitei alergice.			
Prescriere limitată: Tratamentul polipozelor nazale a adultului.			
347 R03AK03	COMBINAȚII (FENOTEROLUM + IPRATROPIUM) *		
R03AK03 COMBINAȚII (FENOTEROLUM + IPRATROPIUM)		AEROSOL SOL. INHAL.	0,020 mg + 0,050 mg
BERODUAL (R) N	0,020 mg + 0,050 mg	BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
348 R03AK06	COMBINAȚII (SALMETEROLUM+FLUTICASONUM) *		
Prescriere limitată: Tratament simptomatic al bolii pulmonare cronice obstructive (BPOC) la pacienții cu FEV1 mai mică decât 50% față			
de normal și cu istoric de exacerbări repetate și simptome importante în timpul tratamentului bronhodilatator cu agonști ai receptorilor beta-2 adrenergici.			
Tratamentul astmului bronșic care nu este controlat adecvat cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agonști inhalatori de scurtă durată.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM+FLUTICASONUM)		AEROSOL SUSP. INHAL.	25 mg/125 mg
SERETIDE (R) 25/125 mg	25 mg/125 mg	GLAXOWELLCOME UK LTD.	
INHALER CFC FREE			
R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM+FLUTICASONUM)		AEROSOL SUSP. INHAL.	25 mg/250 mg
SERETIDE (R) 25/250 mg	25 mg/250 mg	GLAXOWELLCOME UK LTD.	
INHALER CFC FREE			
R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM+FLUTICASONUM)		AEROSOL SUSP. INHAL.	25 mg/50 mg
SERETIDE (R) 25/50 mg	25 mg/50 mg	GLAXOWELLCOME UK LTD.	
INHALER CFC FREE			
R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM+FLUTICASONUM)		PULB. INHAL.	50 mg/100 mg
SERETIDE DISKUS 50/100	50 mg/100 mg	GLAXO WELLCOME UK LIMITED	
R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM+FLUTICASONUM)		PULB. INHAL.	50 mg/250 mg
SERETIDE DISKUS 50/250	50 mg/250 mg	GLAXOWELLCOME UK LTD.	
R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM+FLUTICASONUM)		PULB. INHAL.	50 mg/500 mg
SERETIDE DISKUS 50/500	50 mg/500 mg	GLAXOWELLCOME UK LTD.	
349 R03AK07	COMBINAȚII (BUDESONIDUM+FORMOTEROLUM) *		
Prescriere limitată: Tratament simptomatic al bolii pulmonare cronice obstructive (BPCO) la pacienții cu FEV1 mai mică decât 50% față			
de normal și cu istoric de exacerbări repetate și simptome importante în timpul tratamentului bronhodilatator cu			

agoniști ai receptorilor beta-2 adrenergici.

Tratamentul astmului bronșic care nu este controlat adecvat cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agoniști inhalatori de scurtă durată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

R03AK07	COMBINAȚII		PULB. INHAL.		160/4.5 mg
	(BUDESONIDUM+FORMOTEROLUM)				
SYMBIOCORT (R)	TURBUHALER (R)	160/4.5 mg		ASTRAZENECA AB	
160/4,5 mg					
R03AK07	COMBINAȚII		PULB. INHAL.		320/9 mg
	(BUDESONIDUM+FORMOTEROLUM)				
SYMBIOCORT (R)	TURBUHALER (R)	320/9 mg		ASTRAZENECA AB	
320/9 mg					
R03AK07	COMBINAȚII		PULB. INHAL.		80/4.5 mg
	(BUDESONIDUM+FORMOTEROLUM)				
SYMBIOCORT (R)	TURBUHALER (R)	80/4.5 mg		ASTRAZENECA AB	
80/4,5 mg					

350 R03BA05 FLUTICASONUM *

Prescriere limitată: Tratamentul de control al astmului bronșic persistent.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

R03BA05	FLUTICASONUM		SUSP. INHAL.		0,5 mg/2 ml
FLIXOTIDE (R)	NEBULES (R)	0,5 mg/2 ml		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
0,5 mg/2 ml					
R03BA05	FLUTICASONUM		SUSP. INHAL. PRESURIZATA		125 mg/doza
FLIXOTIDE 125 INHALER		125 mg/doza		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
CFC - Free					
R03BA05	FLUTICASONUM		SUSP. INHAL.		2 mg/2 ml
FLIXOTIDE (R)	NEBULES (R)	2 mg/2 ml		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
2 mg/2 ml					
R03BA05	FLUTICASONUM		SUSP. INHAL. PRESURIZATA		50 mg/doza
FLIXOTIDE (R) 50 INHALER		50 mg/doza		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
CFC - Free					

352 R03BA08 CICLESONIDUM *

Prescriere limitată: Tratamentul de fond al astmului bronșic persistent.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

R03BA08	CICLESONIDUM		SOL. DE INHALAT PRESURIZATA		160 mg/doza
ALVESCO 160 INHALER		160 mg/doza		ALTANA PHARMA AG	
R03BA08	CICLESONIDUM		SOL. DE INHALAT PRESURIZATA		80 mg/doza
ALVESCO 80 INHALER		80 mg/doza		ALTANA PHARMA AG	

353 R03BB04 TIOTROPIUM *

R03BB04	TIOTROPIUM		CAPS. CU PULB. INHAL.		18 mg
SPIRIVA (R) 18 mg		18 mg		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG	

Prescriere limitată: Pentru tratamentul de întreținere pe termen lung al bronhospasmului și dispneei asociate bolii pulmonare obstructive cronice

354 R03DA05 AMINOPHYLLINUM

R03DA05	AMINOPHYLLINUM		CAPS.		100 mg
MIOFILIN 100 mg		100 mg		ZENTIVA SA	
R03DA05	AMINOPHYLLINUM		COMPR.		100 mg

AMINOFILINA EEL	100 mg		BIO EEL SRL	
R03DA05 AMINOPHYLLINUM		COMPR.		200 mg
AMINOFILINA 200 mg	200 mg		ARENA GROUP SA	
R03DA05 AMINOPHYLLINUM		SOL. INJ.		24 mg/ml
MIOFILIN	24 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
355 R03DC03	MONTELUKASTUM *			
R03DC03 MONTELUKASTUM		COMPR. FILM.		10 mg
SINGULAIR (R)	10 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
Prescriere limitată: Tratamentul combinat al astmului bronșic persistent la pacienții cu simptomatologie necontrolată corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agoniști cu durată scurtă de acțiune.				
R03DC03 MONTELUKASTUM		COMPR. MAST.		4 mg
SINGULAIR	4 mg		MERCK SHARP & DOHME S.R.L.	
Prescriere limitată: Tratamentul combinat al astmului bronșic persistent la pacienții cu simptomatologie necontrolată corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agoniști cu durată scurtă de acțiune.				
Cod restricție 2617: Tratament astmului bronșic persistent la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani la care nu se poate administra terapie cu corticosteroizi inhalatori.				
R03DC03 MONTELUKASTUM		GRANULE		4 mg/plic
SINGULAIR (R)	4 mg/plic		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
Prescriere limitată: Tratamentul combinat al astmului bronșic persistent la pacienții cu simptomatologie necontrolată corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agoniști cu durată scurtă de acțiune.				
Cod restricție 2617: Tratament astmului bronșic persistent la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani la care nu se poate administra terapie cu corticosteroizi inhalatori.				
R03DC03 MONTELUKASTUM		COMPR. MAST.		5 mg
SINGULAIR (R)	5 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
Prescriere limitată: Tratamentul combinat al astmului bronșic persistent la pacienții cu simptomatologie necontrolată corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agoniști cu durată scurtă de acțiune.				
Cod restricție 2617: Tratament astmului bronșic persistent la copii cu vârste cuprinse între 6 și 14 ani la care nu se poate administra terapie cu corticosteroizi inhalatori.				
356 R03DX03	FENSPIRIDUM			
R03DX03 FENSPIRIDUM		SIROP		0,2%
EURESPAL (R)	0,2%		LES LAB. SERVIER IND.	
R03DX03 FENSPIRIDUM		COMPR. FILM.		80 mg
EURESPAL 80 mg	80 mg		LES LAB. SERVIER IND.	
357 R05CB15	ERDOSTEINUM			
R05CB15 ERDOSTEINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		175 mg/5 ml
ERDOMED (R) 175	175 mg/5 ml		CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH	
R05CB15 ERDOSTEINUM		CAPS.		300 mg
ERDOMED	300 mg		MEDICOM INTERNAȚIONAL SRO	
358 R05DA09	DEXTROMETHORPHANUM			
R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM		SIROP		0,1%

HUMEX	0,1%		LAB. URGO SA	
TUSSIN SIROP	0,1%		GLOBAL PHARMACEUTICALS S.R.L.	
R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM		SIROP		0,13%
HUMEX	0,13%		LAB. URGO SA	
R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM		COMPR.		10 mg
TUSSIN	10 mg		EUROPHARM SA	
R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM		SIROP		15 mg/5 ml
ROFEDEX	15 mg/5 ml		BIOFARM SA	
R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM		COMPR.		20 mg
TUSSIN FORTE	20 mg		EUROPHARM SA	
R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM		SOL. ORALĂ		3.75 mg/5 ml
ROBITUSSIN JUNIOR	3.75 mg/5 ml		WYETH WHITEHALL EXPORT GMBH	
R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM		SOL. ORALĂ		7,5 mg/5 ml
ROBITUSSIN ANTITUSSICUM	7,5 mg/5 ml		WYETH WHITEHALL EXPORT GMBH	
359 R06AE09	LEVOCETIRIZINUM			
R06AE09 LEVOCETIRIZINUM		COMPR. FILM.		5 mg
XYZAL (R)	5 mg		U.C.B. GMBH	
R06AE09 LEVOCETIRIZINUM		PIC. ORALE, SOL.		5 mg/ml
XYZAL	5 mg/ml		U.C.B. GMBH	
360 R06AX26	FEXOFENADINUM			
R06AX26 FEXOFENADINUM		COMPR. FILM.		120 mg
ALTIVA 120 mg	120 mg		RANBAXY UK LTD.	
TELFAS (R) 120 mg	120 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
R06AX26 FEXOFENADINUM		COMPR. FILM.		180 mg
ALTIVA 180 mg	180 mg		RANBAXY UK LTD.	
TELFAS (R) 180 mg	180 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
R06AX26 FEXOFENADINUM		COMPR. FILM.		30 mg
TELFAS (R) 30 mg	30 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
361 R06AX27	DESLORATADINUM			
R06AX27 DESLORATADINUM		SIROP		0,5 mg/ml
AERIUS 0,5 mg/ml	0,5 mg/ml		SP EUROPE	
R06AX27 DESLORATADINUM		COMPR. FILM.		5 mg
AERIUS 5 mg	5 mg		SP EUROPE	
362 S01AA11	GENTAMICINUM			
S01AA11 GENTAMICINUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		0.3%
OPHTAGRAM (R) 0,3%	0.3%		LAB. CHAUVIN	
S01AA11 GENTAMICINUM		SOL. OFT.		0.3%
GENTICOL	0.3%		S.I.F.I. SPA	
S01AA11 GENTAMICINUM		UNG. OFT.		0.3%
GENTICOL	0.3%		S.I.F.I. SPA	
OPHTAGRAM (R) 0,3%	0.3%		LAB. CHAUVIN	
S01AA11 GENTAMICINUM		PIC. OFT., SOL		0.3%
GENTAMICIN SULPHATE	0.3%		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
363 S01AA12	TOBRAMYCINUM			
S01AA12 TOBRAMYCINUM		UNG. OFT.		0.3%
TOBREX (R)	0.3%		ALCON COUVREUR NV	
S01AA12 TOBRAMYCINUM		PIC. OFT., SOL.		0.3%

TOBISOL		0.3%		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
S01AA12	TOBRAMYCINUM		PIC. OFT., SOL.		3 mg/ml
TOBREX		3 mg/ml		ALCON COUVREUR NV	
364	S01AA23	NETILMICINUM			
S01AA23	NETILMICINUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		0.3%
NETTACIN (R)		0.3%		S.I.F.I. SPA	
S01AA23	NETILMICINUM		UNG. OFT.		3 mg/g
NETTAVISC	3 mg/g	3 mg/g		S.I.F.I. SPA	
S01AA23	NETILMICINUM		PIC. OFT., SOL		0.3%
NETTACIN (R)		0.3%		S.I.F.I. SPA	
365	S01AX11	OFLOXACINUM			
S01AX11	OFLOXACINUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		0.3%
FLOXAL (R)		0.3%		DR. GERHARD MANN CHEM-PHARM. FABRIK GMBH	
S01AX11	OFLOXACINUM		UNG. OFT.		0.3%
FLOXAL (R)		0.3%		DR. GERHARD MANN CHEM-PHARM. FABRIK GMBH	
366	S01BA01	DEXAMETHASONUM			
S01BA01	DEXAMETHASONUM		PICĂTURI OFT.-SUSP.		0,1%
MAXIDEX (R)		0,1%		ALCON COUVREUR NV	
367	S01BA06	BETAMETHASONUM			
S01BA06	BETAMETHASONUM		SOL. OFT.		0,1%
OPHTAMESONE		0,1%		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
368	S01CA01	COMBINAȚII (NETILMICINUM + DEXAMETHASONUM)			
S01CA01	COMBINAȚII (NETILMICINUM + DEXAMETHASONUM)		PIC. OFT., SOL.		
NETILDEX				S.I.F.I. SPA	
S01CA01	COMBINAȚII (NETILMICINUM + DEXAMETHASONUM)		PIC. OFT. SOL. UNIDOZA		
NETILDEX				S.I.F.I. SPA	
369	S01CA01	COMBINAȚII (TOBRAMYCINUM + DEXAMETHASONUM)			
S01CA01	COMBINAȚII (TOBRAMYCINUM + DEXAMETHASONUM)		UNG. OFT.		1 mg + 3 mg
TOBRADEX (R)		1 mg + 3 mg		ALCON COUVREUR NV	
S01CA01	COMBINAȚII (TOBRAMYCINUM + DEXAMETHASONUM)		PICĂTURI OFT.-SUSP.		1 mg + 3 mg
TOBRADEX (R)		1 mg + 3 mg		ALCON COUVREUR NV	
370	S01CA01	COMBINAȚII (CHLORAMPHENICOLUM + DEXAMETHASONUM)			
S01CA01	COMBINAȚII (CHLORAMPHENICOLUM + DEXAMETHASONUM)		PICĂTURI OFT.-SOL.		5 mg/ml+1 mg/ml
SPERSADEX COMP		5 mg/ml+1 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
371	S01GX09	OLOPATADINUM			
S01GX09	OLOPATADINUM		PIC. OFT., SOL.		1 mg/ml
OPATANOL	1 mg/ml	1 mg/ml		ALCON LABORATORIES LTD.	
372	S01XA02	RETINOLUM			
S01XA02	RETINOLUM		GEL OFT.		10 mg/g
OCULOTECT		10 mg/g		NOVARTIS PHARMA GMBH	
1219	H03BB01	CARBIMAZOLUM			
H03BB01	CARBIMAZOLUM		COMPR. FILM.		5 mg

CARBIMAZOLE 5	5 mg		REMEDICA LTD.	
SUBLISTA C1-G1 INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ (CLASA III SAU IV NYHA).				
373	B01AA07	ACENOCUMAROLUM		
B01AA07	ACENOCUMAROLUM		COMPR.	2 mg
TROMBOSTOP 2 mg	2 mg		TERAPIA SA	
B01AA07	ACENOCUMAROLUM		COMPR.	4 mg
SINTROM(R)	4 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
374	C01AA05	DIGOXINUM		
C01AA05	DIGOXINUM		SOL. ORALĂ	0.05 mg/ml
LANOXIN SOLUȚIE ORALĂ	0.05 mg/ml		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
C01AA05	DIGOXINUM		COMPR.	0,25 mg
DIGOXIN 0,25 mg	0,25 mg		ZENTIVA S.A.	
C01AA05	DIGOXINUM		SOL. INJ.	0,5 mg/ml
DIGOXIN 0,5 mg/2 ml	0,5 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
375	C03AA03	HYDROCHLOROTHIAZIDUM		
C03AA03	HYDROCHLOROTHIAZIDUM		COMPR.	25 mg
NEFRIX 25 mg	25 mg		ZENTIVA SA	
376	C03CA01	FUROSEMIDUM		
Electroliții serici trebuie să fie verificați periodic.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
C03CA01	FUROSEMIDUM		SOL. INJ.	10 mg/ml
FUROSEMID 20 mg/2 ml	10 mg/ml		ZENTIVA SA	
C03CA01	FUROSEMIDUM		COMPR.	40 mg
FUROSEMID ARENA 40 mg	40 mg		ARENA GROUP S.A.	
FUROSEMID EEL	40 mg		BIO EEL SRL	
FUROSEMID LPH 40 mg	40 mg		LABORMED PHARMA SA	
FUROSEMID MCC 40 mg	40 mg		MAGISTRA C & C SRL	
FUROSEMID SLAVIA	40 mg		SLAVIA PHARM SRL	
FUROSEMID ZENTIVA	40 mg		ZENTIVA SA	
377	C03DA01	SPIRONOLACTONUM		
Electroliții serici trebuie să fie verificați periodic.				
Femeile la vârsta fertilă la care s-a inițiat tratament cu spironolactona trebuie să ia măsuri adecvate de contracepție.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		CAPS.	100 mg
VEROSPIRON	100 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		COMPR.	25 mg
SPIRONOLACTONA 25 mg	25 mg		BIO EEL SRL	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		COMPR. FILM.	25 mg
ALSPIRON 25 mg	25 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
SPIRONOLACTONA 25 mg	25 mg		TERAPIA SA	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		CAPS.	50 mg
VEROSPIRON	50 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		COMPR. FILM.	50 mg
ALSPIRON 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
378	C07AB02	METOPROLOLUM		
C07AB02	METOPROLOLUM		COMPR.	100 mg
BETAPROL 100 mg	100 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	

BLOXAN	100 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
EGILOK 100 mg	100 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
METOPRO TAD 100	100 mg		TAD PHARMA GMBH	
METOPROLOL 100 mg	100 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
METOPROLOL AL 100	100 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
METOPROLOL LPH 100 mg	100 mg		LABORMED PHARMA SA	
METOPROLOL MEDICO UNO 100 mg	100 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
METOPROLOL TERAPIA 100 mg	100 mg		TERAPIA SA	
VASOCARDIN(R) 100	100 mg		SLOVAKOFARMA	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		100 mg
METOPROLOL RETARD 100 mg	100 mg		TERAPIA S.A.	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		100 mg
BETALOC(R) ZOC 100 mg	100 mg		ASTRAZENECA AB	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. MOD.		190 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 190 mg	190 mg		HEXAL AG	
C07AB02 METOPROLOLUM		SOL. INJ.		1 mg/ml
BETALOC	1 mg/ml		ASTRAZENECA AB	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		200 mg
VASOCARDIN(R) SR 200	200 mg		ZENTIVA AS	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR.		25 mg
EGILOK 25 mg	25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
METOPROLOL 25 mg	25 mg		ARENA GROUP S.A.	
METOPROLOL LPH 25 mg	25 mg		LABORMED PHARMA SA	
METOPROLOL MEDICO UNO 25 mg	25 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. MOD.		47,5 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 47,5 mg	47,5 mg		HEXAL AG	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR.		50 mg
BETAPROL 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
EGILOK 50 mg	50 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
METOPRO TAD 50	50 mg		TAD PHARMA GMBH	
METOPROLOL 50 mg	50 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
METOPROLOL AL 50	50 mg		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
METOPROLOL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	
METOPROLOL MEDICO UNO 50 mg	50 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
METOPROLOL TERAPIA 50 mg	50 mg		TERAPIA SA	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		50 mg
BETALOC(R) ZOC 50 mg	50 mg		ASTRAZENECA AB	
C07AB02 METOPROLOLUM		COMPR. FILM. ELIB. MOD.		95 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 95 mg	95 mg		HEXAL AG	
379 C07AB07	BISOPROLOLUM			
C07AB07 BISOPROLOLUM		COMPR. FILM.		2,5 mg
CONCOR COR 2,5 mg	2,5 mg		MERCK KGAA	
380 C07AB12	NEBIVOLOLUM **			
C07AB12 NEBIVOLOLUM		COMPR.		5 mg
NEBILET(R)	5 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
381 C07AG02	CARVEDILOLUM			
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR.		12,5 mg

CARVEDILOL SANDOZ	12,5 mg		HEXAL AG	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR.		12,5 mg
ATRAM 12,5	12,5 mg		ZENTIVA AS	
CARVEDILOL 12,5 mg	12,5 mg		VIM SPECTRUM SRL	
CARVEDILOL HELCOR 12,5 mg	12,5 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
CARVEDILOL LPH 12,5 mg	12,5 mg		LABORMED PHARMA SA	
CARVEDILOL TEVA 12,5 mg	12,5 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
CORYOL (R)	12,5 mg		KRKA D.D.	
DILATREND (R) 12,5 mg	12,5 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
TALLITON (R) 12,5 mg	12,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR. FILM.		12,5 mg
CARVEDIGAMMA 12,5 mg	12,5 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR.		25 mg
ATRAM 25	25 mg		ZENTIVA AS	
CARVEDILOL HELCOR 25 mg	25 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
CARVEDILOL LPH 25 mg	25 mg		LABORMED PHARMA SA	
CARVEDILOL SANDOZ	25 mg		HEXAL AG	
CARVEDILOL TEVA 25 mg	25 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
CORYOL (R)	25 mg		KRKA D.D.	
DILATREND (R) 25 mg	25 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
TALLITON (R) 25 mg	25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR. FILM.		25 mg
CARVEDIGAMMA 25 mg	25 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR.		3,125 mg
CORYOL (R) 3,125 mg	3,125 mg		KRKA D.D.	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR.		6,25 mg
ATRAM 6,25	6,25 mg		ZENTIVA AS	
CARVEDILOL 6,25 mg	6,25 mg		VIM SPECTRUM SRL	
CARVEDILOL LPH 6,25 mg	6,25 mg		LABORMED PHARMA SA	
CARVEDILOL SANDOZ	6,25 mg		HEXAL AG	
CARVEDILOL TEVA 6,25 mg	6,25 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
CORYOL (R)	6,25 mg		KRKA D.D.	
DILATREND (R) 6,25 mg	6,25 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
TALLITON 6,25 mg	6,25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C07AG02 CARVEDILOLUM		COMPR. FILM.		6,25 mg
CARVEDIGAMMA 6,25 mg	6,25 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	

382 C09AA01 CAPTOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		12,5 mg
CAPTOPRIL MCC 12,5 mg	12,5 mg		MAGISTRA C & C	
C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		12,5 mg
CAPTOPRIL 12,5 mg	12,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		25 mg
CAPTOPRIL - AC 25 mg	25 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	

CAPTOPRIL SINTOFARM 25 mg	25 mg		SINTOFARM SA	
CAPTOPRIL 25 EEL	25 mg		BIO EEL SRL	
CAPTOPRIL 25 mg	25 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
CAPTOPRIL LPH 25 mg	25 mg		LABORMED PHARMA SA	
CAPTOPRIL MCC 25 mg	25 mg		MAGISTRA C & C	
C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		50 mg
CAPTOPRIL 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
C09AA01 CAPTOPRILUM		COMPR.		50 mg
CAPTOPRIL - AC 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
CAPTOPRIL 50 EEL	50 mg		BIO EEL SRL	
CAPTOPRIL 50 mg	50 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
CAPTOPRIL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	
CAPTOPRIL MCC 50 mg	50 mg		MAGISTRA C & C	

383 C09AA02 ENALAPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA02 ENALAPRILUM SOL. INJ. 1,25 mg/ml

ENAP (R)	1,25 mg/ml		KRKA D.D.	
C09AA02 ENALAPRILUM		COMPR.		10 mg
EDNYT (R) 10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
ENAHEXAL (R) 10 mg	10 mg		HEXAL AG	
ENALA TAD 10	10 mg		TAD PHARMA GMBH	
ENALAP	10 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
ENALAPRIL 10 mg	10 mg		MAGISTRA C & C	
ENALAPRIL AL 10	10 mg		ALIUD (R) PHARMA GMBH & CO.KG	
ENALAPRIL FABIOL 10 mg	10 mg		FABIOL SA	
ENALAPRIL LPH 10 mg	10 mg		LABORMED PHARMA SA	
ENALAPRIL SANDOZ 10 mg	10 mg		SANDOZ SRL	
ENALAPRIL TERAPIA 10 mg	10 mg		TERAPIA SA	
ENAM 10 mg	10 mg		REPREZENTANTA DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.	
ENAP 10 mg	10 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
RENITEC 10 mg	10 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
C09AA02 ENALAPRILUM		COMPR.		2,5 mg
EDNYT (R) 2,5 mg	2,5 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C09AA02 ENALAPRILUM		COMPR.		20 mg
EDNYT (R) 20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
ENAHEXAL (R) 20 mg	20 mg		HEXAL AG	
ENALA TAD 20	20 mg		TAD PHARMA GMBH	
ENALAPRIL	20 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
ENALAPRIL 20 mg	20 mg		MAGISTRA C & C	
ENALAPRIL AL 20	20 mg		ALIUD (R) PHARMA GMBH & CO.KG	
ENALAPRIL FABIOL 20 mg	20 mg		FABIOL SA	
ENALAPRIL LPH 20 mg	20 mg		LABORMED PHARMA SA	
ENALAPRIL SANDOZ 20 mg	20 mg		SANDOZ SRL	
ENALAPRIL TERAPIA 20 mg	20 mg		TERAPIA SA	

ENAP 20 mg	20 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
RENITEC 20 mg	20 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
C09AA02 ENALAPRILUM		COMPR.		5 mg
EDNYT(R) 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
ENAHEXAL(R) 5 mg	5 mg		HEXAL AG	
ENALA TAD 5	5 mg		TAD PHARMA GMBH	
ENALAPRIL 5 mg	5 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
ENALAPRIL AL 5	5 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
ENALAPRIL LPH(R) 5 mg	5 mg		LABORMED PHARMA SA	
ENALAPRIL SANDOZ 5 mg	5 mg		SANDOZ SRL	
ENAP 5 mg	5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
RENITEC 5 mg	5 mg		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
384 C09AA03 LISINOPRILUM				

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din

această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.		10 mg
LISIGAMMA 10 mg	10 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
LISINOPRIL 10 MEDO	10 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 10 mg	10 mg		ANTIBIOTICE SA	
LISINOPRIL SANDOZ 10 mg	10 mg		HEXAL AG	
LISIREN 10 mg	10 mg		AC HELCOR SRL	
MEDAPRIL 10	10 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
RANOLIP	10 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
SINOPRYL(R) 10	10 mg		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.	
TONOLYSIN 10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.		2,5 mg
TONOLYSIN 2,5 mg	2,5 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.		20 mg
LISIGAMMA 20 mg	20 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
LISINOPRIL 20 MEDO	20 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 20 mg	20 mg		ANTIBIOTICE SA	
LISINOPRIL SANDOZ 20 mg	20 mg		HEXAL AG	
LISIREN 20 mg	20 mg		AC HELCOR SRL	
MEDAPRIL 20	20 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
RANOLIP	20 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
TONOLYSIN 20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.		40 mg
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 40 mg	40 mg		ANTIBIOTICE SA	
C09AA03 LISINOPRILUM		COMPR.		5 mg
LISIGAMMA 5 mg	5 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
LISINOPRIL 5 MEDO	5 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
LISINOPRIL SANDOZ 5 mg	5 mg		HEXAL AG	
MEDAPRIL 5	5 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
RANOLIP	5 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
TONOLYSIN 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER LTD.	

385	C09AA05	RAMIPRILUM				
Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.						
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.						
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR. FILM.		1,25 mg	
RAMIRAN	1,25 mg	1,25 mg		RANBAXY U.K. LIMITED		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR.		10 mg	
EMREN	10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.		
VIVACE	10 mg	10 mg		ACTAVIS GROUP HF		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR.		10 mg	
AMPRIL	10 mg	10 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO		
PIRAMIL	10 mg	10 mg		SANDOZ SRL		
RAMIGAMMA	10 mg	10 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
RAMIPRIL-AC	10 mg	10 mg		AC HELCOR PHARMA SRL		
TRITACE	10	10 mg		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH		
ZENRA	10	10 mg		ZENTIVA S.A.		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR. FILM.		10 mg	
RAMIRAN	10 mg	10 mg		RANBAXY U.K. LIMITED		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR.		2,5 mg	
EMREN	2,5 mg	2,5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.		
VIVACE	2,5 mg	2,5 mg		ACTAVIS GROUP HF		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR.		2,5 mg	
AMPRIL	2,5 mg	2,5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO		
PIRAMIL	2,5 mg	2,5 mg		SANDOZ SRL		
RAMIPRIL-AC	2,5 mg	2,5 mg		AC HELCOR PHARMA SRL		
TRITACE (R)	2,5	2,5 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		
ZENRA	2,5	2,5 mg		ZENTIVA S.A.		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR. FILM.		2,5 mg	
RAMIRAN	2,5 mg	2,5 mg		RANBAXY U.K. LIMITED		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR.		5 mg	
EMREN	5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.		
VIVACE	5 mg	5 mg		ACTAVIS GROUP HF		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR.		5 mg	
AMPRIL	5 mg	5 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO		
PIRAMIL	5 mg	5 mg		SANDOZ SRL		
RAMIGAMMA	5 mg	5 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
RAMIPRIL-AC	5 mg	5 mg		AC HELCOR PHARMA SRL		
TRITACE (R)	5	5 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		
ZENRA	5	5 mg		ZENTIVA S.A.		
C09AA05	RAMIPRILUM		COMPR. FILM.		5 mg	
RAMIRAN	5 mg	5 mg		RANBAXY U.K. LIMITED		
386	C09CA03	VALSARTANUM **				
C09CA03	VALSARTANUM		COMPR. FILM.		160 mg	Protocol: C005I
DIOVAN	160 mg	160 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH		
C09CA03	VALSARTANUM		COMPR. FILM.		80 mg	
DIOVAN	80 mg	80 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH		

387	C09CA06	CANDESARTANUM CILEXETIL **			Protocol: C005I
C09CA06	CANDESARTANUM CILEXETIL	COMPR.		16 mg	
ATACAND		16 mg		ASTRAZENECA AB	
C09CA06	CANDESARTANUM CILEXETIL	COMPR.		8 mg	
ATACAND		8 mg		ASTRAZENECA AB	
SUBLISTA C1-G2 BOLNAVI CU PROTEZE VALVULARE ȘI VASCULARE.					
Protocol: BB01I					
388	B01AA07	ACENOCUMAROLUM *			
B01AA07	ACENOCUMAROLUM	COMPR.		2 mg	
TROMBOSTOP	2 mg	2 mg		TERAPIA SA	
B01AA07	ACENOCUMAROLUM	COMPR.		4 mg	
SINTROM (R)		4 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
SUBLISTA C1-G3 BOLNAVI CU PROCEDURI INTERVENȚIONALE PERCUTANE, NUMAI DUPĂ IMPLANTAREA UNEI PROTEZE ENDOVASCULARE (STENT).					
389	B01AC04	CLOPIDOGRELUM ***			
B01AC04	CLOPIDOGRELUM	COMPR. FILM.		75 mg	
PLAVIX	75 mg	75 mg		SANOFI PHARMA - BRISTOL MYERS SQUIBB	
SUBLISTA C1-G4 HEPATITELE CRONICE DE ETIOLOGIE VIRALA B, C ȘI D.					
Protocol:					
LB01B;LB02B					
390	Abrogată				
391	Abrogată				
392	J05AB04	RIBAVIRINUM ****			Protocol: J002N
J05AB04	RIBAVIRINUM	CAPS.		200 mg	
REBETOL	200 mg	200 mg		SP EUROPE	
J05AB04	RIBAVIRINUM	COMPR. FILM.		200 mg	
COPEGUS (R)		200 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
393	J05AF05	LAMIVUDINUM ****			Protocol: J005N
J05AF05	LAMIVUDINUM	COMPR. FILM.		100 mg	
ZEFFIX	100 mg	100 mg		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM	SOL. ORALĂ		10 mg/ml	
EPIVIR	10 mg/ml	10 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM	COMPR. FILM.		150 mg	
EPIVIR	150 mg	150 mg		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM	SOL. ORALĂ		5 mg/ml	
ZEFFIX	5 mg/ml	5 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
395	J05AF10	ENTECAVIRUM ****			Protocol: J008N
J05AF10	ENTECAVIRUM	COMPR. FILM.		0,5 mg	
BARACLUDE	0,5 mg	0,5 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	
J05AF10	ENTECAVIRUM	COMPR. FILM.		1 mg	
BARACLUDE	1 mg	1 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	
396	L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF) **			Protocol: B013K
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)	SOL. INJ.		30 MU/0,5 ml	
NEUPOGEN (R)		30 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)	SOL. INJ.		48 MU/0,5 ml	
NEUPOGEN (R)		48 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
397	L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a ****			Protocol: J007N
Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau					

boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a	SOL. INJ.	18 M ui/0.6 ml	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
ROFERON A				
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a	SOL. INJ.	3 M ui/0,5 ml	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
ROFERON A				
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a	SOL. INJ.	4.5 M ui/0,5 ml	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
ROFERON A				
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a	SOL. INJ.	9 M ui/0,5 ml	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
ROFERON A				
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a	SOL. INJ.	3 M ui/0,5 ml	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
ROFERON A				
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a	SOL. INJ.	4.5 M ui/0,5 ml	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
ROFERON A				
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a	SOL. INJ.	9 M ui/0,5 ml	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
ROFERON A				

398 L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b **** Protocol: J006N

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau

boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB05	INTERFERONUM ALFA 2b	SOL. INJ. PEN MULTIDOZA	18 milioane U.I.	SP EUROPE
INTRON A	18 milioane U.I.			
L03AB05	INTERFERONUM ALFA 2b	SOL. INJ. PEN MULTIDOZA	30 milioane U.I.	SP EUROPE
INTRON A	30 milioane U.I.			
INTRON A	60 milioane U.I.			
L03AB05	INTERFERONUM ALFA 2b	SOL. INJ. PEN MULTIDOZA	60 milioane U.I.	SP EUROPE
INTRON A	30 milioane U.I.			
INTRON A	60 milioane U.I.			

399 L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b **** Protocol: J003N

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau

boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB10	PEGINTERFERON alfa-2b	PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	100 mg	SP EUROPE
PEGINTRON	100 mg			
L03AB10	PEGINTERFERON alfa-2b	PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	120 mg	SP EUROPE
PEGINTRON	120 mg			
L03AB10	PEGINTERFERON alfa-2b	PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	150 mg	SP EUROPE
PEGINTRON	150 mg			
L03AB10	PEGINTERFERON alfa-2b	PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	50 mg	SP EUROPE
PEGINTRON	50 mg			

400 L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a **** Protocol: J004N

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau

boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB11	PEGINTERFERON alfa-2a		SOL. INJ.		135 mg/ml
PEGASYS	135 mg/ml	135 mg/ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
L03AB11	PEGINTERFERON alfa-2a		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		180 mg/0,5 ml
PEGASYS	180 mg/0,5 ml	180 mg/0,5 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
401	N04BB01	AMANTADINUM **			
N04BB01	AMANTADINUM		CAPS.		100 mg
VIREGYT(R)-K		100 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
SUBLISTA C1-G5	HEPATITA AUTOIMUNĂ.				
402	H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM			
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		125 mg
LEMOD SOLU	125 mg	125 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ		125 mg/2 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		125 mg/2 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		16 mg
MEDROL A 16		16 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		20 mg
LEMOD SOLU	20 mg	20 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ		250 mg/4 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		250 mg/4 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		32 mg
MEDROL 32		32 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		40 mg
LEMOD SOLU	40 mg	40 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ		40 mg/1 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		40 mg/1 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		4 mg
MEDROL 4 mg		4 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		500 mg
LEMOD SOLU	500 mg	500 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		500 mg/7,8 ml
SOLU - MEDROL 500 mg/7,8 ml		500 mg/7,8 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
403	H02AB06	PREDNISOLONUM			
H02AB06	PREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		250 mg
SOLU - DECORTIN H 250		250 mg		MERCK KGAA	
H02AB06	PREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		50 mg
SOLU - DECORTIN H 50		50 mg		MERCK KGAA	
404	L04AX01	AZATHIOPRINUM *			
L04AX01	AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.		50 mg
IMURAN(R)		50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
SUBLISTA C1-G06	CIROZA BILIARĂ PRIMARA, COLANGITĂ SCLEROZANTĂ PRIMITIVA, HEPATITA CRONICA ŞI CIROZE DE ALTE ETIOLOGII CU COLESTAZĂ.				
405	A05AA02	ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM			
A05AA02	ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM		CAPS.		300 mg
URSOFALK (R)		250 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
URSOFALK(R)		250 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
URSOSAN		250 mg		PRO. MED. CS PRAHA AS	
SUBLISTA C1-G7	CIROZA HEPATICĂ.				

406	A06AD11	LACTULOSUM *			
A06AD11	LACTULOSUM		LICHID ORAL		66.7%
DUPHALAC (R)		66.7%		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
A06AD11	LACTULOSUM				
LACTULOSE AL SIROP		66.7%		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
A06AD11	LACTULOSUM				
LAEVOLAC 670 mg/ml		670 mg/ml		FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	
A06AD11	LACTULOSUM		SIROP		66.7%
LACTULOSE AL SIROP		66.7%		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
A06AD11	LACTULOSUM		SOL. ORALĂ		670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml		670 mg/ml		FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	
A06AD11	LACTULOSUM		SIROP		66.7%
LACTULOSE AL SIROP		66.7%		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
A06AD11	LACTULOSUM		SOL. ORALĂ		670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml		670 mg/ml		FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	
A06AD11	LACTULOSUM		LICHID ORAL		66.7%
DUPHALAC (R)		66.7%		SOLVAY PHARMACEUTICALS BV	
A06AD11	LACTULOSUM		SIROP		65%
LACTULOSE		65%		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
407	A07AA11	RIFAXIMINUM *			
A07AA11	RIFAXIMINUM		COMPR. FILM.		200 mg
NORMIX 200 mg		200 mg		ALFA WASSERMANN SPA	
408	Abrogată				
409	Abrogată				
410	C03CA01	FUROSEMIDUM			
Electroliții serici trebuie să fie verificați periodic.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
C03CA01	FUROSEMIDUM		SOL. INJ.		10 mg/ml
FUROSEMID 20 mg/2 ml		10 mg/ml		ZENTIVA SA	
C03CA01	FUROSEMIDUM		COMPR.		40 mg
FUROSEMID ARENA 40 mg		40 mg		ARENA GROUP S.A.	
FUROSEMID EEL		40 mg		BIO EEL SRL	
FUROSEMID LPH 40 mg		40 mg		LABORMED PHARMA SA	
FUROSEMID MCC 40 mg		40 mg		MAGISTRA C & C SRL	
FUROSEMID SLAVIA		40 mg		SLAVIA PHARM SRL	
FUROSEMID ZENTIVA		40 mg		ZENTIVA SA	
411	C03DA01	SPIRONOLACTONUM			
Electroliții serici trebuie să fie verificați periodic.					
Femeile la vârsta fertilă la care s-a inițiat tratament cu spironolactona trebuie să ia măsuri adecvate de contracepție.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		CAPS.		100 mg
VEROSPIRON		100 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		COMPR.		25 mg
SPIRONOLACTONA 25 mg		25 mg		BIO EEL SRL	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		COMPR. FILM.		25 mg
ALSPIRON 25 mg		25 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
SPIRONOLACTONA 25 mg		25 mg		TERAPIA SA	

C03DA01	SPIRONOLACTONUM		CAPS.		50 mg
	VEROSPIRON	50 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
C03DA01	SPIRONOLACTONUM		COMPR. FILM.		50 mg
	ALSPIRON 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
412	H02AB06	PREDNISOLONUM			
H02AB06	PREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		250 mg
	SOLU - DECORTIN H 250	250 mg		MERCK KGAA	
H02AB06	PREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		50 mg
	SOLU - DECORTIN H 50	50 mg		MERCK KGAA	
413	J05AB04	RIBAVIRINUM ****			
J05AB04	RIBAVIRINUM		CAPS.		200 mg
	REBETOL 200 mg	200 mg		SP EUROPE	
J05AB04	RIBAVIRINUM		COMPR. FILM.		200 mg
	COPEGUS (R)	200 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
414	J05AF05	LAMIVUDINUM ****			
J05AF05	LAMIVUDINUM		COMPR. FILM.		100 mg
	ZEFFIX 100 mg	100 mg		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM		SOL. ORALĂ		10 mg/ml
	EPIVIR 10 mg/ml	10 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM		COMPR. FILM.		150 mg
	EPIVIR 150 mg	150 mg		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM		SOL. ORALĂ		5 mg/ml
	ZEFFIX 5 mg/ml	5 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
416	J05AF10	ENTECAVIRUM ****			
J05AF10	ENTECAVIRUM		COMPR. FILM.		0,5 mg
	BARACLUDE 0,5 mg	0,5 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	
J05AF10	ENTECAVIRUM		COMPR. FILM.		1 mg
	BARACLUDE 1 mg	1 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	
417	L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF) **			Protocol: B013K
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		30 MU/0,5 ml
	NEUPOGEN (R)	30 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		48 MU/0,5 ml
	NEUPOGEN (R)	48 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
418	L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a ****			
Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau					
boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		18 M ui/0.6 ml
	ROFERON A	18 M ui/0.6 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		3 M ui/0,5 ml
	ROFERON A	3 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		4.5 M ui/0,5 ml
	ROFERON A	4.5 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		9 M ui/0,5 ml
	ROFERON A	9 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		3 M ui/0,5 ml

ROFERON A	3 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		4.5 M ui/0,5 ml
ROFERON A	4.5 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		9 M ui/0,5 ml
ROFERON A	9 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
419 L03AB05	INTERFERONUM ALFA 2b ****			
Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau				
boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b		SOL. INJ. PEN MULTIDOZA		18 milioane U.I.
INTRON A 18 milioane U.I.	18 milioane U.I.		SP EUROPE	
L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b		SOL. INJ. PEN MULTIDOZA		30 milioane U.I.
INTRON A 30 milioane U.I.	30 milioane U.I.		SP EUROPE	
INTRON A 60 milioane U.I.	60 milioane U.I.		SP EUROPE	
L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b		SOL. INJ. PEN MULTIDOZA		60 milioane U.I.
INTRON A 30 milioane U.I.	30 milioane U.I.		SP EUROPE	
INTRON A 60 milioane U.I.	60 milioane U.I.		SP EUROPE	
420 L03AB10	PEGINTERFERON alfa-2b ****			
Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau				
boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		100 mg
PEGINTRON 100 mg	100 mg		SP EUROPE	
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		120 mg
PEGINTRON 120 mg	120 mg		SP EUROPE	
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		150 mg
PEGINTRON 150 mg	150 mg		SP EUROPE	
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		50 mg
PEGINTRON 50 mg	50 mg		SP EUROPE	
421 L03AB11	PEGINTERFERON alfa-2a ****			
Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau				
boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a		SOL. INJ.		135 mg/ml
PEGASYS 135 mg/ml	135 mg/ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		180 mg/0,5 ml
PEGASYS 180 mg/0,5 ml	180 mg/0,5 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
422 N04BB01	AMANTADINUM **			
N04BB01 AMANTADINUM		CAPS.		100 mg
VIREGYT(R)- K	100 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
SUBLISTA C1-G10 LEUCEMII, LIMFOAME, APLAZIE MEDULARĂ, GAMAPATII MONOCLONALE MALIGNNE, MIELOPROLIFERĂRI				
Protocol: N030C				
CRONICE ȘI TUMORI MALIGNNE, SINDROAME MIELODISPLAZICE.				
423 A04AA01	ONDANSETRONUM **			

A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ.		2 mg/ml	
	OSETRON 4 mg	2 mg/ml		DR. REDDY'S LABORATORIES		
	OSETRON 8 mg	2 mg/ml		DR. REDDY'S LABORATORIES		
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ./PERF.		2 mg/ml	
	EMESET 4 mg/2 ml	2 mg/ml		CIPLA (UK) LIMITED		
	EMESET 8 mg/4 ml	2 mg/ml		CIPLA (UK) LIMITED		
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. FILM.		4 mg	
	OSETRON 4 mg	4 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES		
	SETRONON 4 mg	4 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
	ZOFRAN 4 mg	4 mg		GLAXO WELLCOME UK LTD.		
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. ORODISPERSABILE		4 mg	
	ONDARAN MD 4 mg	4 mg		RANBAXY UK LTD.		
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ.		4 mg/2 ml	
	ZOFRAN 4 mg/2 ml	4 mg/2 ml		GLAXO WELLCOME UK LIMITED		
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ./PERF.		4 mg/2 ml	
	SETRONON 4 mg/2 ml	4 mg/2 ml		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. FILM.		8 mg	
	OSETRON 8 mg	8 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES (UK) LTD		
	SETRONON 8 mg	8 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. ORODISPERSABILE		8 mg	
	ONDARAN MD 8 mg	8 mg		RANBAXY UK LIMITED		
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ.		8 mg/4 ml	
	ZOFRAN 8 mg/4 ml	8 mg/4 ml		GLAXO WELLCOME UK LIMITED		
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. FILM.		4 mg	
	OSETRON 4 mg	4 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES		
	SETRONON 4 mg	4 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
	ZOFRAN 4 mg	4 mg		GLAXO WELLCOME UK LTD.		
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. ORODISPERSABILE		4 mg	
	ONDARAN MD 4 mg	4 mg		RANBAXY UK LTD.		
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. FILM.		8 mg	
	OSETRON 8 mg	8 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES (UK) LTD		
	SETRONON 8 mg	8 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. ORODISPERSABILE		8 mg	
	ONDARAN MD 8 mg	8 mg		RANBAXY UK LIMITED		
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ./PERF.		8 mg/4 ml	
	SETRONON 8 mg/4 ml	8 mg/4 ml		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
424	A04AA02	GRANISETRONUM **				Protocol: A004C
A04AA02	GRANISETRONUM		COMPR. FILM.		1 mg	
	KYTRIL (R) 1 mg	1 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.		
A04AA02	GRANISETRONUM		COMPR. FILM.		2 mg	
	KYTRIL	2 mg		F. HOFFMANN LA ROCHE LTD.		
A04AA02	GRANISETRONUM		SOL. INJ.		3 mg/3 ml	
	KYTRIL	3 mg/3 ml		ROCHE ROMÂNIA SRL		
A04AA02	GRANISETRONUM		COMPR. FILM.		2 mg	
	KYTRIL	2 mg		F. HOFFMANN LA ROCHE LTD.		
425	A04AA05	PALONOSETRONUM **				Protocol:
A002C;A004C						

A04AA05	PALONOSETRONUM		SOL. INJ.		250 mg/5 ml	
ALOXI		250 mg/5 ml		HELSINN BIREX PHARMACEUTICALS LTD.		
426	B03XA01	EPOETINUM ALFA ***				Protocol: L022B
B03XA01	EPOETINUM		ALFA SOL. INJ.		10000 ui/ml	
EPREX(R)	10000 UI	10000 ui/ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		1000 UI/0,5 ml	
EPOKINE	1000 UI/0,5 ml	1000 UI/0,5 ml		RENAMED FARMA S.R.L.		
EPREX(R)	1000 UI	1000 ui/0,5 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		2000 UI	
EPOPHAR	2000 U.I.	2000 UI		GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		2000 ui/0,5 ml	
EPOKINE	2000 UI/0,5 ml	2000 UI/0,5 ml		RENAMED FARMA S.R.L.		
EPREX(R)	2000 UI	2000 ui/0,5 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		2000 UI/1 ml	
EPOKINE	2000 UI/1 ml	2000 UI/1 ml		RENAMED FARMA S.R.L.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		3000 ui/0.3 ml	
EPREX(R)	3000 UI	3000 ui/0.3 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		40000 UI	
EPREX(R)	40000 UI	40000 UI		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		4000 UI	
EPOPHAR	4000 U.I.	4000 UI		GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		4000 ui/0,4 ml	
EPOKINE	4000 UI/0,4 ml	4000 UI/0,4 ml		RENAMED FARMA S.R.L.		
EPREX(R)	4000 UI	4000 ui/0,4 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.		
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		4000 UI/1 ml	
EPOKINE	4000 UI/1 ml	4000 UI/1 ml		RENAMED FARMA S.R.L.		
427	B03XA01	EPOETINUM BETA ***				Protocol: L022B
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ			
NEORECORMON	10000 UI	10000 UI/0,6 ml		ROCHE REGISTRATION L		
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ			
NEORECORMON	1000 UI	1000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L		
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ			
NEORECORMON	2000 UI	2000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L		
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		30000 UI/0,6 ml	
NEORECORMON	30000 UI/0,6 ml	30000 UI/0,6 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.		
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ			
NEORECORMON	4000 UI	4000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L		
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ			
NEORECORMON	5000 UI	5000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L		
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ			
NEORECORMON	500 UI	500 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L		
428	B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA ***				Protocol: L022B
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		10 mg/0,4 ml	
ARANESP	10 mg/0,4 ml	10 mg/0,4 ml		AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		100 mg/0,5 ml	
ARANESP	100 mg/0,5 ml	100 mg/0,5 ml		AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		15 mg/0.375 ml	

ARANESP 15 mg/0.375 ml	15 mg/0.375 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		150 mg/0.3 ml
ARANESP 150 mg/0.3 ml	150 mg/0.3 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		20 mg/0,5 ml
ARANESP 20 mg/0,5 ml	20 mg/0,5 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		30 mg/0.3 ml
ARANESP 30 mg/0.3 ml	30 mg/0.3 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		300 mg/0.6 ml
ARANESP 300 mg/0.6 ml	300 mg/0.6 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		40 mg/0,4 ml
ARANESP 40 mg/0,4 ml	40 mg/0,4 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		50 mg/0,5 ml
ARANESP 50 mg/0,5 ml	50 mg/0,5 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		500 mg/ml
ARANESP 500 mg/ml	500 mg/ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		60 mg/0.3 ml
ARANESP 60 mg/0.3 ml	60 mg/0.3 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		80 mg/0,4 ml
ARANESP 80 mg/0,4 ml	80 mg/0,4 ml		AMGEN EUROPE BV	
429 G03HA01	CYPROTERONUM **			
G03HA01 CYPROTERONUM		COMPR.		50 mg
ANDROCUR	50 mg		SCHERING AG	
Cod restricție 1014: Cancer de prostată în stadiu avansat;				
G03HA01 CYPROTERONUM				
ANDROCUR	50 mg		SCHERING AG	
430 H02AB02	DEXAMETHASONUM			
H02AB02 DEXAMETHASONUM		SOL. INJ.		8 mg
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	8 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
H02AB02 DEXAMETHASONUM		SOL. INJ.		8 mg/2 ml
DEXAMED	8 mg/2 ml		MEDOCHEMIE LTD.	
431 J02AC02	ITRACONAZOLUM			
J02AC02 ITRACONAZOLUM		CAPS.		100 mg
ITRACONAZOL 100 mg	100 mg		TERAPIA S.A.	
OMICRAL 100 mg	100 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
ORUNGAL	100 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
432 J02AC03	VORICONAZOLUM **			Protocol: J012B
J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		200 mg
VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SOL. PERF.		200 mg
VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
VFEND 40 mg/ml	40 mg/ml		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
VFEND 50 mg	50 mg		PFIZER LTD.	
433 J02AC04	POSACONAZOLUM **			
J02AC04 POSACONAZOLUM		SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
NOXAFIL SP 40 mg/ml	40 mg/ml		SP EUROPE	

Prescriere limitată: Profilaxia și infecțiilor fungice invazive la pacienții aflați sub chimioterapie de inducție-remisie pentru LAM

sau pentru sindroame mielodisplazice și care prezintă risc înalt de a dezvolta infecții fungice masive;

Prescriere limitată: Profilaxia și infecțiilor fungice invazive la pacienții în procedura de transplant medular și aflați sub terapie

imunosupresoare cu doze mari, cu risc mare de a dezvolta infecții fungice masive.

434	J02AX04	CASPOFUNGINUM **				Protocol: J010D
J02AX04	CASPOFUNGINUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	50 mg		
CANCIDAS 50 mg	50 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD			
J02AX04	CASPOFUNGINUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	70 mg		
CANCIDAS 70 mg	70 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD			
435	L01XX35	ANAGRELIDUM ***				Protocol: L015D
L01XX35	ANAGRELIDUM		CAPS.	0,5 mg		
THROMBOREDUCTIN	0,5 mg		ORPHA-DEVEL HANDELS UND VERTRIEBS GMBH			
436	L04AA01	CICLOSPORINUM *				
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI	100 mg		
EQUORAL (R) 100 mg	100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.			
L04AA01	CICLOSPORINUM		SOL. ORALĂ	100 mg/ml		
EQUORAL (R)	100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.			
SANDIMMUN NEORAL (R)	100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH			
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI	25 mg		
CICLORAL (R) HEXAL (R) 25 mg	25 mg		HEXAL AG			
EQUORAL (R) 25 mg	25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.			
SANDIMMUN NEORAL (R)	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH			
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI	50 mg		
CICLORAL (R) HEXAL 50 mg	50 mg		HEXAL AG			
EQUORAL (R) 50 mg	50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.			
SANDIMMUN NEORAL (R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH			

437 N02AA01 MORPHYNUM

Prescriere limitată: Durere severă, invalidantă, asociată cu diagnosticul de cancer.

Durere severă, invalidantă, indusă de cancer, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Durere cronică severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide, unde durata totală a tratamentului opioid este mai scurtă de 12 luni.

Risc înalt de apariție a dependenței.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI

N02AA01	MORPHYNUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	100 mg		
MST CONTINUS (R) 100 mg	100 mg		MUNDIPHARMA GMBH			
N02AA01	MORPHYNUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.	100 mg		
VENDAL (R) RETARD 100 mg	100 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH			
N02AA01	MORPHYNUM		COMPR. FILM.	10 mg		
SEVREDOL 10 mg	10 mg		MUNDIPHARMA GMBH			
N02AA01	MORPHYNUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	10 mg		
MST CONTINUS (R) 10 mg	10 mg		MUNDIPHARMA GMBH			
N02AA01	MORPHYNUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.	10 mg		
VENDAL (R) RETARD 10 mg	10 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH			
N02AA01	MORPHYNUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	200 mg		
MST CONTINUS (R) 200 mg	200 mg		MUNDIPHARMA GMBH			

N02AA01 MORPHYNUM SEVREDOL 20 mg	20 mg	COMPR. FILM.	MUNDIPHARMA GMBH	20 mg
N02AA01 MORPHYNUM MORFINA 20 mg/ml	20 mg/ml	SOL. INJ.	ZENTIVA S.A.	20 mg/ml
N02AA01 MORPHYNUM MST CONTINUS (R) 30 mg	30 mg	COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	MUNDIPHARMA GMBH	30 mg
N02AA01 MORPHYNUM VENDAL (R) RETARD 30 mg	30 mg	COMPR. FILM. ELIB. PREL.	LANNACHER HEILMITTEL GMBH	30 mg
N02AA01 MORPHYNUM MST CONTINUS (R) 60 mg	60 mg	COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	MUNDIPHARMA GMBH	60 mg
N02AA01 MORPHYNUM VENDAL (R) RETARD 60 mg	60 mg	COMPR. FILM. ELIB. PREL.	LANNACHER HEILMITTEL GMBH	60 mg

438 N02AA05 OXYCODONUM

Prescriere limitată: Durere severă, invalidantă, asociată cu diagnosticul de cancer.

Durere severă, invalidantă, indusă de cancer, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Durere cronică severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide, unde durata totală a tratamentului opioid este mai scurtă de 12 luni.

Risc înalt de apariție a dependenței.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI

N02AA05 OXYCODONUM OXYCONTIN (R) 10 mg	10 mg	COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	MUNDIPHARMA GMBH	10 mg
N02AA05 OXYCODONUM OXYCONTIN (R) 20 mg	20 mg	COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	MUNDIPHARMA GMBH	20 mg
N02AA05 OXYCODONUM OXYCONTIN (R) 40 mg	40 mg	COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	MUNDIPHARMA GMBH	40 mg
N02AA05 OXYCODONUM OXYCONTIN (R) 80 mg	80 mg	COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	MUNDIPHARMA GMBH	80 mg

439 N02AA08 DIHYDROCODEINUM

N02AA08 DIHYDROCODEINUM DHC CONTINUS 120 mg	120 mg	COMPR. ELIB. PREL.	MUNDIPHARMA GMBH	120 mg
N02AA08 DIHYDROCODEINUM DHC CONTINUS 60 mg	60 mg	COMPR. ELIB. PREL.	MUNDIPHARMA GMBH	60 mg
N02AA08 DIHYDROCODEINUM DHC CONTINUS 90 mg	90 mg	COMPR. ELIB. PREL.	MUNDIPHARMA GMBH	90 mg

440 N02AB02 PETHIDINUM

N02AB02 PETHIDINUM MIALGIN (R) 100 mg/2 ml	50 mg/ml	SOL. INJ.	ZENTIVA SA	50 mg/ml
---	----------	-----------	------------	----------

441 N02AB03 FENTANYLUM **

Prescriere limitată: Durere severă, invalidantă, asociată cu diagnosticul de cancer.

Durere severă, invalidantă, indusă de cancer, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Durere cronică severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide, unde durata totală a tratamentului opioid este mai scurtă de 12 luni.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N02AB03 FENTANYLUM FENTANYL SANDOZ 100 mg/h	100 mg/h	PLASTURE TRANSDERMIC	SANDOZ S.R.L.	100 mg/h
N02AB03 FENTANYLUM DUROGESIC 100 mg/h	16.8 mg/42.0 cmp	PLASTURE TRANSDERM.	JANSSEN PHARMACEUTICA NV	16.8 mg/42.0 cmp

N02AB03	FENTANYLUM		PLASTURE TRANSDERMIC		25 mg/h
FENTANYL SANDOZ	25 mg/h	25 mg/h		SANDOZ S.R.L.	
N02AB03	FENTANYLUM		PLASTURE TRANSDERM.		4.2 mg/10,5 cmp
DUROGESIC	25 mg/h	4.2 mg/10,5 cmp		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
N02AB03	FENTANYLUM		PLASTURE TRANSDERMIC		50 mg/h
FENTANYL SANDOZ	50 mg/h	50 mg/h		SANDOZ S.R.L.	
N02AB03	FENTANYLUM		PLASTURE TRANSDERMIC		75 mg/h
FENTANYL SANDOZ	75 mg/h	75 mg/h		SANDOZ S.R.L.	
N02AB03	FENTANYLUM		PLASTURE TRANSDERM.		8.4 mg/21.0 cmp
DUROGESIC	50 mg/h	8.4 mg/21.0 cmp		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	

442 N02AX02 TRAMADOLUM

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirină și /sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice (mai puțin formelor injenctabile) și concentrațiilor corespunzătoare

DCI-ului.

N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. MODIF.		100 mg
TRAMADOLOR (R)	100 ID	100 mg		HEXAL AG	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		100 mg
TRALGIT SR 100		100 mg		ZENTIVA AS	
TRAMADOL (R) RETARD		100 mg		KRKA D.D.	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		100 mg
TRAMAL RETARD 100 mg		100 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		SOL. INJ.		100 mg
MABRON		100 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
TRADOLAN		100 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.					
N02AX02	TRAMADOLUM		SUPOZ.		100 mg
TRADOLAN		100 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
TRAMADOL		100 mg		KRKA D.D.	
TRAMAG 100		100 mg		MAGISTRA C & C	
TRAMAL (R)		100 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		SOL. INJ.		100 mg/2 ml
TRALGIT 100		100 mg/2 ml		ZENTIVA A.S.	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.					
N02AX02	TRAMADOLUM		PIC. ORALE, SOL.		100 mg/ml
TRALGIT		100 mg/ml		ZENTIVA A.S.	
N02AX02	TRAMADOLUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
TRADOLAN		100 mg/ml		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		150 mg
TRALGIT SR 150		150 mg		ZENTIVA AS	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		150 mg
TRAMADOL RETARD 150 mg		150 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
TRAMAL RETARD 150 mg		150 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		200 mg
TRALGIT SR 200		200 mg		ZENTIVA AS	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		200 mg

TRAMADOL RETARD 200 mg	200 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
TRAMAL RETARD 200 mg	200 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		CAPS.		50 mg
K-ALMA (R)	50 mg		ANTIBIOTICE SA	
MABRON 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
TRALGIT 50	50 mg		ZENTIVA A.S.	
TRAMACALM	50 mg		AC HELCOR SRL	
TRAMADOL	50 mg		KRKA D.D.	
TRAMADOL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	
TRAMADOL AL 50	50 mg		ALIUD (R) PHARMA GMBH & CO.KG	
TRAMADOL ARENA	50 mg		ARENA GROUP S.A.	
TRAMAL (R)	50 mg		GRUNENTHAL GMBH	
URGENDOL	50 mg		MEDICAROM GROUP SRL	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR.		50 mg
TRAMADOL 50 mg	50 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
TRAMADOL EEL	50 mg		BIO EEL SRL	
TRAMAG 50	50 mg		MAGISTRA C & C	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
TRADOLAN 50 mg	50 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. INJ.		50 mg
TRADOLAN 50 mg	50 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.				
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
TRALGIT 50	50 mg/ml		ZENTIVA A.S.	
TRAMADOL	50 mg/ml		KRKA D.D.	
TRAMADOL (R) AL 100 Fiole	50 mg/ml		ALIUD (R) PHARMA GMBH & CO.KG	
TRAMAL (R) 100	50 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
TRAMAL (R) 50	50 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
URGENDOL	50 mg/ml		MEDICAROM GROUP SRL	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.				
N02AX02 TRAMADOLUM		PIC. ORALE, SOL.		
TRAMADOL AL PICĂTURI			ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
N02AX02 TRAMADOLUM		PICĂTURI ORALE-SOL.		100 mg/ml
TRAMAL (R)	100 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
443 N07BC02 METHADONUM				
Risc înalt de apariție a dependenței.				
N07BC02 METHADONUM		COMPR.		2,5 mg
SINTALGON 2,5 mg	2,5 mg		ZENTIVA S.A.	
444 R05DA04 CODEINUM				
R05DA04 CODEINUM		COMPR.		15 mg
CODEINA FOSFAT	15 mg		SLAVIA PHARM SRL	
CODEINA FOSFAT 15 mg	15 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CODEINA FOSFAT LPH 15 mg	15 mg		LABORMED PHARMA SA	
CODEINA FOSFORICA	15 mg		BIO EEL SRL	
CODEINA FOSFORICA 15 mg	15 mg		MAGISTRA C & C	
FARMACOD	15 mg		FARMACOM SA	
FOSFAT DE CODEINA 15 mg	15 mg		SINTOFARM SA	

445	V03AC01	DEFEROXAMINUM ** (3)				Protocol: V001D
V03AC01	DEFEROXAMINUM		LIOF. PT. SOL. INJ./PERF.		500 mg	
DESFERAL		500 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH		
446	V03AC03	DEFERASIROXUM ***				Protocol: V002D
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		125 mg	
EXJADE 125 mg		125 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		250 mg	
EXJADE 250 mg		250 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		500 mg	
EXJADE 500 mg		500 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
SUBLISTA C1-G11 EPILEPSIE.						
Protocol: NG01G						
447	N03AA02	PHENOBARBITALUM				
N03AA02	PHENOBARBITALUM		COMPR.		100 mg	
FENOBARBITAL 100 mg		100 mg		ZENTIVA SA		
Prescriere limitată: Epilepsie						
N03AA02	PHENOBARBITALUM		COMPR.		100 mg	
FENOBARBITAL 100 mg		100 mg		SC ARENA GROUP SA		
Prescriere limitată: Epilepsie						
N03AA02	PHENOBARBITALUM		SOL. INJ.		10%	
FENOBARBITAL 200 mg/2 ml		10%		ZENTIVA S.A		
448	N03AB02	PHENYTOINUM				
N03AB02	PHENYTOINUM		COMPR.		100 mg	
FENITOIN 100 mg		100 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA		
N03AB02	PHENYTOINUM		SOL. INJ.		50 mg/ml	
PHENHYDAN(R) SOLUȚIE INJECTABILĂ		50 mg/ml		DESITIN		
449	N03AE01	CLONAZEPAMUM				
N03AE01	CLONAZEPAMUM		COMPR.		0,5 mg	
RIVOTRIL		0,5 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.		
N03AE01	CLONAZEPAMUM		COMPR.		2 mg	
RIVOTRIL(R)		2 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.		
450	N03AF01	CARBAMAZEPINUM				
N03AF01	CARBAMAZEPINUM		SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml	
TIMONIL SIROP		100 mg/5 ml		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH		
N03AF01	CARBAMAZEPINUM		COMPR. RET.		150 mg	
TIMONIL 150 RETARD		150 mg		DESITIN		
N03AF01	CARBAMAZEPINUM		COMPR.		200 mg	
CARBAMAZEPIN		200 mg		SLAVIA PHARM SRL		
CARBAMAZEPIN EEL		200 mg		BIO EEL SRL		
CARBAMAZEPINA		200 mg		OZONE LABORATORIES LTD.		
CARBAMAZEPINA ARENA 200 mg		200 mg		ARENA GROUP SA		
CARBAMAZEPINA LPH 200 mg		200 mg		LABORMED PHARMA SA		
CARBAVIM		200 mg		VIM SPECTRUM SRL		
CARBEPISIL 200		200 mg		AC HELCOR SRL		
FINLEPSIN		200 mg		AWD PHARMA GMBH & CO.KG		
NEUROTOP		200 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH		
TAVER		200 mg		MEDOCHEMIE LTD.		

TEGRETOL(R) 200	200 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		200 mg
TEGRETOL CR 200	200 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR. ELIB. PREL.		300 mg
NEUROTOP(R) RETARD 300 mg	300 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR. RET.		300 mg
TIMONIL 300 RETARD	300 mg		DESITIN	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR.		400 mg
CARBEPSIL 400	400 mg		AC HELCOR SRL	
TEGRETOL(R) 400	400 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		400 mg
TEGRETOL CR 400	400 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR. RET.		400 mg
FINLEPSIN 400 RETARD	400 mg		AWD PHARMA GMBH & CO.KG	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR. ELIB. PREL.		600 mg
NEUROTOP(R) RETARD 600 mg	600 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR. RET.		600 mg
TIMONIL 600 RETARD	600 mg		DESITIN	
N03AF01 CARBAMAZEPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		200 mg
FINLEPSIN 200 RETARD	200 mg		AWD PHARMA GMBH & CO.KG	
451 N03AF02 OXCARBAZEPINUM				

Cod restricție 1587: Tratamentul crizelor epileptice parțiale și al crizelor primare cu contracții tonico-clonice generalizate, care nu

pot fi suficient controlate cu alte medicamente anti-epileptice

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AF02 OXCARBAZEPINUM		COMPR. FILM.		300 mg
TRILEPTAL(R) 300 mg	300 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
N03AF02 OXCARBAZEPINUM		COMPR. FILM.		600 mg
TRILEPTAL(R) 600 mg	600 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
452 N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI				

S-au raportat cazuri de hepatotoxicitate letală, în special la copii. Se înregistrează din ce în ce mai multe dovezi cu privire la

teratogenitatea legată de doză.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		MINICOMPR. ELIB. PREL.		1000 mg
ORFIRIL LONG 1000 mg	1000 mg		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. ELIB. PREL.		150 mg
ORFIRIL LONG 150 mg	150 mg		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. MOI GASTROREZ.		150 mg
CONVULEX(R) 150 mg	150 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. GASTROREZ.		150 mg
ORFIRIL 150	150 mg		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM.		200 mg
PETILIN	200 mg		REMEDICA LTD.	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. GASTROREZ.		200 mg
DEPAKINE 200 mg	200 mg		SANOFI-AVENTIS FRANCE	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. ELIB. PREL.		300 mg

ORFIRIL LONG 300 mg	300 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. MOI GASTROREZ.	300 mg
CONVULEX(R) 300 mg	300 mg	GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. GASTROREZ.	300 mg
ORFIRIL 300	300 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		SIROP	300 mg/5 ml
ORFIRIL SIROP	300 mg/5 ml	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		LIOF. + SOLV. PT. SOL.	400 mg/4 ml
DEPAKINE(R) 400 mg/4 ml	400 mg/4 ml	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
LIOFILIZAT ȘI SOLVENT PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ i.v.			
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. MOI GASTROREZ.	500 mg
CONVULEX(R) 500 mg	500 mg	GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		MINICOMPR. ELIB. PREL.	500 mg
ORFIRIL LONG 500 mg	500 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		SIROP	50 mg/ml
CONVULEX(R)	50 mg/ml	GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		SIROP	57.64 mg/ml
DEPAKINE	57.64 mg/ml	SANOFI - AVENTIS FRANCE	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. GASTROREZ.	600 mg
ORFIRIL 600	600 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. ELIB. PREL. DIVIZ.	300 mg
DEPAKINE CHRONO 300 mg	300 mg	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. ELIB. PREL. DIVIZ.	500 mg
DEPAKINE(R) CHRONO 500 mg	500 mg	SANOFI-AVENTIS FRANCE	

453 N03AX09 LAMOTRIGINUM **

Cod restricție 1426: Tratamentul crizelor epileptice insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AX09 LAMOTRIGINUM		SOL. INJ.	0,1 mg/ml
EPIMIL 100 mg	100 mg	IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.	
EPIZOL 100 mg	100 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	
LAMICTAL 100 mg	100 mg	THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
LAMOLEP 100 mg	100 mg	GEDEON RICHTER LTD.	
LAMOTIRAN 100 mg	100 mg	RANBAXY UK LTD.	
LAMOTRIX 100 mg	100 mg	MEDOCHEMIE LTD.	
PLEXXO(R) 100 mg	100 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP.	100 mg
LAMOTRIGIN STADA 100 mg	100 mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	
LAMOTRIN 100 mg	100 mg	ACTAVIS GROUP HF.	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR.	200 mg
LAMOTIRAN 200 mg	200 mg	RANBAXY UK LTD.	
LAMOTRIX 200 mg	200 mg	MEDOCHEMIE LTD.	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR.	25 mg
EPIMIL 25 mg	25 mg	IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.	
EPIZOL 25 mg	25 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	
LAMICTAL 25 mg	25 mg	THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	

LAMOLEP 25 mg	25 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
LAMOTIRAN 25 mg	25 mg		RANBAXY UK LTD.	
LAMOTRIX 25 mg	25 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
PLEXXO(R) 25 mg	25 mg		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP.		25 mg
LAMOTRIGIN STADA 25 mg	25 mg		STADA ARZNEIMITTEL AG	
LAMOTRIN 25 mg	25 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP./MAST.		25 mg
LAMICTAL 25 mg	25 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP./MAST.		2 mg
LAMICTAL(R) 2 mg	2 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR.		50 mg
EPIMIL 50 mg	50 mg		IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.	
EPIZOL 50 mg	50 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
LAMICTAL 50 mg	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
LAMOLEP 50 mg	50 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
LAMOTIRAN 50 mg	50 mg		RANBAXY UK LTD.	
LAMOTRIX 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
PLEXXO(R) 50 mg	50 mg		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP.		50 mg
LAMOTRIGIN STADA 50 mg	50 mg		STADA ARZNEIMITTEL AG	
LAMOTRIN 50 mg	50 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP./MAST.		5 mg
LAMICTAL 5 mg	5 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	

454 N03AX11 TOPIRAMATUM **

Cod restricție 2797: Tratamentul crizelor epileptice parțiale, crizelor primare cu contracții tonico-clonice generalizate, crizelor din

sindromul Lennox-Gastaut, insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AX11 TOPIRAMATUM		COMPR. FILM.		100 mg
TOPAMAX 100 mg	100 mg		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
TOPRAN 100 mg	100 mg		TERAPIA S.A.	
N03AX11 TOPIRAMATUM		COMPR. FILM.		200 mg
TOPAMAX 200 mg	200 mg		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
TOPRAN 200 mg	200 mg		TERAPIA S.A.	
N03AX11 TOPIRAMATUM		COMPR. FILM.		25 mg
TOPAMAX 25 mg	25 mg		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
TOPRAN 25 mg	25 mg		TERAPIA S.A.	
N03AX11 TOPIRAMATUM		COMPR. FILM.		50 mg
TOPAMAX 50 mg	50 mg		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
TOPRAN 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	

455 N03AX12 GABAPENTINUM ***

Cod restricție 2664: Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AX12 GABAPENTINUM		CAPS.		100 mg
GABAGAMMA 100 mg	100 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	

GABALEPT 100 mg	100 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
N03AX12 GABAPENTINUM		CAPS.		300 mg
GABAGAMMA 300 mg	300 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
GABALEPT 300 mg	300 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
GABARAN 300 mg	300 mg		RANBAXY UK LTD.	
N03AX12 GABAPENTINUM		CAPS.		400 mg
GABAGAMMA 400 mg	400 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
GABALEPT 400 mg	400 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
GABARAN 400 mg	400 mg		RANBAXY UK LTD.	
N03AX12 GABAPENTINUM		COMPR. FILM.		600 mg
GABARAN 600 mg	600 mg		RANBAXY UK LTD.	
N03AX12 GABAPENTINUM		COMPR. FILM.		800 mg
GABARAN 800 mg	800 mg		RANBAXY UK LTD.	

456 N03AX14 LEVETIRACETAMUM **

Prescriere limitată: Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice.

Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice și unde au existat reacții adverse în antecedente la alte antiepileptice.

Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice și unde au existat interacțiuni medicamentoase cu alte medicamente compensate adecvate.

Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice și unde transferul la alt medicament compensat adecvat este posibil să genereze consecințe clinice adverse.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N03AX14 LEVETIRACETAMUM		COMPR. FILM.		1000 mg
KEPPRA 1000 mg	1000 mg		UCB PHARMA SA	
N03AX14 LEVETIRACETAMUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
KEPPRA 100 mg/ml	100 mg/ml		UCB PHARMA SA	
N03AX14 LEVETIRACETAMUM		COMPR. FILM.		500 mg
KEPPRA 500 mg	500 mg		UCB PHARMA LTD	
N03AX14 LEVETIRACETAMUM		COMPR. FILM.		1000 mg
KEPPRA 1000 mg	1000 mg		UCB PHARMA SA	
N03AX14 LEVETIRACETAMUM		COMPR. FILM.		500 mg
KEPPRA 500 mg	500 mg		UCB PHARMA LTD	

457 N03AX16 PREGABALINUM ***

Prescriere limitată: Tratamentul adjuvant al epilepsiei la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară.

N03AX16 PREGABALINUM		CAPS.		150 mg
LYRICA 150 mg	150 mg		PFIZER LTD.	
N03AX16 PREGABALINUM		CAPS.		300 mg
LYRICA 300 mg	300 mg		PFIZER LTD.	
N03AX16 PREGABALINUM		CAPS.		75 mg
LYRICA 75 mg	75 mg		PFIZER LTD.	

SUBLISTA C1-G12 BOALA PARKINSON.

458 N04AA01 TRIHEXYPHENIDYLUM				
N04AA01 TRIHEXYPHENIDYLUM		COMPR.		2 mg
ROMPARKIN (R) 2 mg	2 mg		TERAPIA SA	

460 N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM) **

N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM)	CAPS. ELIB. MODIF.	100 mg+25 mg
MADOPAR HBS	100 mg+25 mg	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM)	COMPR.	200 mg+50 mg
MADOPAR 250	200 mg+50 mg	ROCHE ROMÂNIA SRL	
MADOPAR(R) 250	200 mg+50 mg	TERAPIA SA	
Cod restricție 1257: Boala Parkinson în care tulburările funcției motorii nu sunt suficient controlate cu administrări frecvente ale			
formulelor convenționale de levodopa combinat cu inhibitor al decarboxylazei			
N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM)	COMPR.	250 mg/25 mg
ISICOM 250 mg/25 mg	250 mg/25 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM)	COMPR.	250 mg+25 mg
CARBIDOPA/LEVODOPA TEVA 25/250	250 mg+25 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
CREDANIL 25/250	250 mg+25 mg	REMEDICA LTD.	
NAKOM	250 mg+25 mg	LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
ZIMOX	250 mg+25 mg	FARAN LABORATORIES S.A.	
461	N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM) **	
Cod restricție 1257: Boala Parkinson în care tulburările funcției motorii nu sunt suficient controlate cu administrări frecvente ale			
formulelor convenționale de levodopa combinat cu inhibitor al decarboxylazei.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM)	CAPS. ELIB. MODIF.	100 mg+25 mg
MADOPAR HBS	100 mg+25 mg	ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM)	COMPR.	200 mg+50 mg
MADOPAR 250	200 mg+50 mg	ROCHE ROMÂNIA SRL	
MADOPAR(R) 250	200 mg+50 mg	TERAPIA SA	
N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM)	COMPR.	250 mg/25 mg
ISICOM 250 mg/25 mg	250 mg/25 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N04BA02	COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM)	COMPR.	250 mg+25 mg
CARBIDOPA/LEVODOPA TEVA 25/250	250 mg+25 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
CREDANIL 25/250	250 mg+25 mg	REMEDICA LTD.	
NAKOM	250 mg+25 mg	LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
ZIMOX	250 mg+25 mg	FARAN LABORATORIES S.A.	
462	N04BA03	COMBINAȚII (LEVODOPUM+CARBIDOPUM+ENTACAPONUM) ***	
Cod restricție 2059: Boala Parkinson la pacienți tratați cu combinații de inhibitor de decarboxylase-levodopa, care prezintă tulburări			
ale funcțiilor motorii induse la sfârșitul perioadei de acțiune a unei doze			
Cod restricție 2060: Boala Parkinson la pacienți stabilizați sub tratamentul cu inhibitor de decarboxylase-levodopa în asociere cu			
entacapone			
N04BA03	COMBINAȚII (LEVODOPUM+CARBIDOPUM+ENTACAPONUM)	COMPR. FILM.	100 mg/25 mg/200 mg
STALEVO 100 mg/25 mg/200 mg	100 mg/25 mg/200 mg	ORION CORPORATION	
N04BA03	COMBINAȚII	COMPR. FILM.	150 mg/37,5 mg/200 mg

(LEVODOPUM+CARBIDOPUM+ENTACAPONUM)
STALEVO 150 mg/37,5 mg/200 mg 150 mg/37,5 mg/200 mg ORION CORPORATION
N04BA03 COMBINAȚII COMPR. FILM. 50 mg/12,5 mg/200 mg

(LEVODOPUM+CARBIDOPUM+ENTACAPONUM)
STALEVO 50 mg/12,5 mg/200 mg 50 mg/12,5 mg/200 mg ORION CORPORATION
463 N04BB01 AMANTADINUM **
N04BB01 AMANTADINUM CAPS. 100 mg
VIREGYT(R)- K 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
464 N04BC01 BROMOCRIPTINUM
N04BC01 BROMOCRIPTINUM DRAJ. 2,5 mg
BROCRIPITIN 2,5 mg BIOFARM SA
Prescriere limitată: Boala Parkinson
465 N04BC04 ROPINIROLUM **
N04BC04 ROPINIROLUM COMPR. FILM.
REQUIP 0,25 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC T/A
REQUIP 1 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC T/A
REQUIP 2 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC T/A
REQUIP 5 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC T/A
466 N04BC05 PRAMIPEXOLUM **
La acest medicament au fost raportate episoade de instalare bruscă a somnului fără avertizare în timpul activității.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N04BC05 PRAMIPEXOLUM COMPR. 0,18 mg
MIRAPEXIN 0,18 mg 0,18 mg BOEHRINGER INGELHEIM INTERNAȚIONAL GMBH
N04BC05 PRAMIPEXOLUM COMPR. 0.7 mg
MIRAPEXIN 0,7 mg 0.7 mg BOEHRINGER INGELHEIM INTERNAȚIONAL GMBH
467 N04BC09 ROTIGOTINUM ***
Prescriere limitată: Monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient.
Tratament în asociere cu levodopa în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip on-off).
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N04BC09 ROTIGOTINUM PLASTURE TRANSDERMIC 2 mg/24 h
NEUPRO 2 mg/24 h 2 mg/24 h SCHWARZ PHARMA LTD
N04BC09 ROTIGOTINUM PLASTURE TRANSDERMIC 4 mg/24 h
NEUPRO 4 mg/24 h 4 mg/24 h SCHWARZ PHARMA LTD
N04BC09 ROTIGOTINUM PLASTURE TRANSDERMIC 6 mg/24 h
NEUPRO 6 mg/24 h 6 mg/24 h SCHWARZ PHARMA LTD
N04BC09 ROTIGOTINUM PLASTURE TRANSDERMIC 8 mg/24 h
NEUPRO 8 mg/24 h 8 mg/24 h SCHWARZ PHARMA LTD
468 N04BD01 SELEGILINUM
Prescriere limitată: Stadiu tardiv al bolii Parkinson ca tratament complementar la pacienții tratați cu levodopa combinat cu inhibitor al decarboxylazei.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N04BD01 SELEGILINUM COMPR. 5 mg

ALS-SELEGILINA 5 mg	5 mg		ALSIFCOM INTERMED SRL
JUMEX 5 mg	5 mg		CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
SELEGOS	5 mg		MEDOCHEMIE LTD.
469 N04BD02	RASAGILINUM ***		
Prescriere limitată: Tratamentul bolii Parkinson idiopatica (BP) ca monoterapie (fără levodopa).			
Tratament adjuvant (în asociere cu levodopa) la pacienții cu fluctuații de sfârșit de doza.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
N04BD02	RASAGILINUM	COMPR.	1 mg
AZILECT 1 mg	1 mg		TEVA PHARMA GMBH
470 N04BX02	ENTACAPONUM ***		
N04BX02	ENTACAPONUM	COMPR. FILM.	200 mg
COMTAN 200 mg	200 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.
Cod restricție 2067: Boala Parkinson la pacienți tratați cu combinații de inhibitor de decarboxylase-levodopa, care prezintă tulburări ale funcțiilor motorii induse la sfârșitul perioadei de acțiune a unei doze			
471 N05AH02	CLOZAPINUM **		
Prescriere limitată: Tulburări psihotice apărute în cursul bolii Parkinson în situația în care terapia standard a eșuat.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
N05AH02	CLOZAPINUM	COMPR.	100 mg
LEPONEX(R) 100 mg	100 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH
N05AH02	CLOZAPINUM	COMPR.	25 mg
LEPONEX(R) 25 mg	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH
SUBLISTA C1-G13 MIASTENIA GRAVIS.			
472 H02AB07	PREDNISONUM		
H02AB07	PREDNISONUM	COMPR.	5 mg
N - PREDNISON	5 mg		MEDUMAN SA
PREDNISON 5 mg	5 mg		SINTOFARM SA
PREDNISON ARENA 5 mg	5 mg		ARENA GROUP SA
PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
PREDNISON MAGISTRA 5 mg	5 mg		MAGISTRA C & C
473 L01BA01	METHOTREXATUM (4)		
L01BA01	METHOTREXATUM		
474 L04AX01	AZATHIOPRINUM		
L04AX01	AZATHIOPRINUM	COMPR. FILM.	50 mg
IMURAN(R)	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
475 N07AA01	NEOSTIGMINI BROMIDUM		
N07AA01	NEOSTIGMINI BROMIDUM	SOL. INJ.	0,5 mg/ml
MIOSTIN 0,5 mg/ml	0,5 mg/ml		ZENTIVA S.A.
N07AA01	NEOSTIGMINI BROMIDUM	COMPR.	15 mg
NEOSTIGMINA LPH 15 mg	15 mg		LABORMED PHARMA SA
476 N07AA02	PYRIDOSTIGMINI BROMIDUM		
N07AA02	PYRIDOSTIGMINI BROMIDUM	DRAJ.	60 mg
MESTINON 60 mg	60 mg		ICN POLFA RZESZOW S.A.
SUBLISTA C1-G14 SCLEROZA MULTIPLĂ.			
477 H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	LIOF. PT. SOL. INJ.	125 mg
LEMOD SOLU 125 mg	125 mg		HEMOFARM S.R.L.

H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL	125 mg/2 ml	LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ	PFIZER EUROPE MA EEIG	125 mg/2 ml
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM MEDROL A 16	16 mg	COMPR.	PFIZER EUROPE MA EEIG	16 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM LEMOD SOLU 20 mg	20 mg	LIOF. PT. SOL. INJ.	HEMOFARM S.R.L.	20 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL	250 mg/4 ml	LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ	PFIZER EUROPE MA EEIG	250 mg/4 ml
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM MEDROL 32	32 mg	COMPR.	PFIZER EUROPE MA EEIG	32 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM LEMOD SOLU 40 mg	40 mg	LIOF. PT. SOL. INJ.	HEMOFARM S.R.L.	40 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL	40 mg/1 ml	LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ	PFIZER EUROPE MA EEIG	40 mg/1 ml
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM MEDROL 4 mg	4 mg	COMPR.	PFIZER EUROPE MA EEIG	4 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM LEMOD SOLU 500 mg	500 mg	LIOF. PT. SOL. INJ.	HEMOFARM S.R.L.	500 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM SOLU - MEDROL 500 mg/7,8 ml	500 mg/7,8 ml	LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	PFIZER EUROPE MA EEIG	500 mg/7,8 ml
478	H02AB07 PREDNISONUM				
H02AB07	PREDNISONUM		COMPR.		5 mg
N	- PREDNISON	5 mg		MEDUMAN SA	
	PREDNISON 5 mg	5 mg		SINTOFARM SA	
	PREDNISON ARENA 5 mg	5 mg		ARENA GROUP SA	
	PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
	PREDNISON MAGISTRA 5 mg	5 mg		MAGISTRA C & C	
480	L01DB07 MITOXANTRONUM ***				Protocol: L001G
L01DB07	MITOXANTRONUM		CONC. PT. SOL. PERF.		2 mg/ml
	MITOXANTRONE TEVA 2 mg/ml	2 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
L01DB07	MITOXANTRONUM		SOL. PERF.		20 mg/10 ml
	NOVANTRONE	20 mg/10 ml		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
L01DB07	MITOXANTRONUM		CONC. PT. SOL. INJ.		2 mg/ml
	ONKOTRONE	2 mg/ml		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
481	L04AX01 AZATHIOPRINUM				
L04AX01	AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.		50 mg
	IMURAN(R)	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
	SUBLISTA C1-G15 BOLI PSIHICE (SCHIZOFRENIE, TULBURĂRI SCHIZOTIPALE ŞI DELIRANTE, TULBURĂRI AFECTIVE MAJORE, TULBURĂRI PSIHOTICE ACUTE ŞI BOLI PSIHICE COPII, AUTISM).				
482	N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI				
	S-au raportat cazuri de hepatotoxicitate letală, în special la copii. Se înregistrează din ce în ce mai multe dovezi cu privire la				
	teratogenitatea legată de doză.				
	Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice şi concentraţiilor corespunzătoare DCI-ului.				
N03AG01	ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		MINICOMPR. ELIB. PREL.		1000 mg
	ORFIRIL LONG 1000 mg	1000 mg		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01	ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. ELIB. PREL.		150 mg

ORFIRIL LONG 150 mg	150 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. MOI GASTROREZ.	150 mg
CONVULEX(R) 150 mg	150 mg	GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. GASTROREZ.	150 mg
ORFIRIL 150	150 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM.	200 mg
PETILIN	200 mg	REMEDICA LTD.	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. GASTROREZ.	200 mg
DEPAKINE 200 mg	200 mg	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. ELIB. PREL.	300 mg
ORFIRIL LONG 300 mg	300 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. MOI GASTROREZ.	300 mg
CONVULEX(R) 300 mg	300 mg	GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. GASTROREZ.	300 mg
ORFIRIL 300	300 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		SIROP	300 mg/5 ml
ORFIRIL SIROP	300 mg/5 ml	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		LIOF. + SOLV. PT. SOL.	400 mg/4 ml
DEPAKINE(R) 400 mg/4 ml	400 mg/4 ml	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
LIOFILIZAT ȘI SOLVENT PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ i.v.			
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		CAPS. MOI GASTROREZ.	500 mg
CONVULEX(R) 500 mg	500 mg	GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		MINICOMPR. ELIB. PREL.	500 mg
ORFIRIL LONG 500 mg	500 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		SIROP	50 mg/ml
CONVULEX(R)	50 mg/ml	GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		SIROP	57.64 mg/ml
DEPAKINE	57.64 mg/ml	SANOFI - AVENTIS FRANCE	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. GASTROREZ.	600 mg
ORFIRIL 600	600 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. ELIB. PREL. DIVIZ.	300 mg
DEPAKINE CHRONO 300 mg	300 mg	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI		COMPR. FILM. ELIB. PREL. DIVIZ.	500 mg
DEPAKINE(R) CHRONO 500 mg	500 mg	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
483 N03AX09 LAMOTRIGINUM **			Protocol: N012F
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR.	100 mg
EPIMIL 100 mg	100 mg	IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.	
EPIZOL 100 mg	100 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	
LAMICTAL 100 mg	100 mg	THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
LAMOLEP 100 mg	100 mg	GEDEON RICHTER LTD.	
LAMOTIRAN 100 mg	100 mg	RANBAXY UK LTD.	
LAMOTRIX 100 mg	100 mg	MEDOCHEMIE LTD.	
PLEXXO(R) 100 mg	100 mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AX09 LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP.	100 mg
LAMOTRIGIN STADA 100 mg	100 mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	
LAMOTRIN 100 mg	100 mg	ACTAVIS GROUP HF.	

N03AX09	LAMOTRIGINUM		COMPR.		200 mg
	LAMOTIRAN 200 mg	200 mg		RANBAXY UK LTD.	
	LAMOTRIX 200 mg	200 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
N03AX09	LAMOTRIGINUM		COMPR.		25 mg
	EPIMIL 25 mg	25 mg		IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.	
	EPIZOL 25 mg	25 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	LAMICTAL 25 mg	25 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
	LAMOLEP 25 mg	25 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
	LAMOTIRAN 25 mg	25 mg		RANBAXY UK LTD.	
	LAMOTRIX 25 mg	25 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
	PLEXXO (R) 25 mg	25 mg		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AX09	LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP.		25 mg
	LAMOTRIGIN STADA 25 mg	25 mg		STADA ARZNEIMITTEL AG	
	LAMOTRIN 25 mg	25 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
N03AX09	LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP./MAST.		25 mg
	LAMICTAL 25 mg	25 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
N03AX09	LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP./MAST.		2 mg
	LAMICTAL (R) 2 mg	2 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
N03AX09	LAMOTRIGINUM		COMPR.		50 mg
	EPIMIL 50 mg	50 mg		IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.	
	EPIZOL 50 mg	50 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	LAMICTAL 50 mg	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
	LAMOLEP 50 mg	50 mg		GEDEON RICHTER LTD.	
	LAMOTIRAN 50 mg	50 mg		RANBAXY UK LTD.	
	LAMOTRIX 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
	PLEXXO (R) 50 mg	50 mg		DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	
N03AX09	LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP.		50 mg
	LAMOTRIGIN STADA 50 mg	50 mg		STADA ARZNEIMITTEL AG	
	LAMOTRIN 50 mg	50 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
N03AX09	LAMOTRIGINUM		COMPR. DISP./MAST.		5 mg
	LAMICTAL 5 mg	5 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
484	N04AA01	TRIHXYPHENIDYLUM			
N04AA01	TRIHXYPHENIDYLUM		COMPR.		2 mg
	ROMPARKIN (R) 2 mg	2 mg		TERAPIA SA	
485	N05AD01	HALOPERIDOLUM			
N05AD01	HALOPERIDOLUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
	HALOPERIDOL DECANOAT	50 mg/ml		GEDEON RICHTER LTD.	
N05AD01	HALOPERIDOLUM		COMPR.		5 mg
	HALDOL	5 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
N05AD01	HALOPERIDOLUM		SOL. INJ.		5 mg/ml
	HALOPERIDOL 5 mg/ml	5 mg/ml		GEDEON RICHTER LTD.	
N05AD01	HALOPERIDOLUM		PIC. ORALE-SOL.		2 mg/ml
	HALOPERIDOL 2 mg/ml	2 mg/ml		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
N05AD01	HALOPERIDOLUM		PICĂTURI ORALE-SOL.		2 mg/ml
	HALOPERIDOL	2 mg/ml		TERAPIA SA	
486	N05AE03	SERTINDOL **			
N05AE03	SERTINDOL		COMPR. FILM.		12 mg

Protocol: N017F

SERDOLECT 12 mg	12 mg		H. LUNDBECK A/S	
N05AE03 SERTINDOL		COMPR. FILM.		16 mg
SERDOLECT 16 mg	16 mg		H. LUNDBECK A/S	
N05AE03 SERTINDOL		COMPR. FILM.		20 mg
SERDOLECT 20 mg	20 mg		H. LUNDBECK A/S	
N05AE03 SERTINDOL		COMPR. FILM.		4 mg
SERDOLECT 4 mg	4 mg		H. LUNDBECK A/S	
487 N05AE04	ZIPRASIDONUM **			Protocol: N018F
N05AE04 ZIPRASIDONUM		LIOF. PT. SOL. INJ. + SOLV.		20 mg/ml
ZELDOX (R) 20 mg/ml	20 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N05AE04 ZIPRASIDONUM		CAPS.		40 mg
ZELDOX (R) 40 mg	40 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N05AE04 ZIPRASIDONUM		CAPS.		60 mg
ZELDOX (R) 60 mg	60 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N05AE04 ZIPRASIDONUM		CAPS.		80 mg
ZELDOX (R) 80 mg	80 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
488 N05AF01	FLUPENTIXOLUM **			Protocol: N015F
N05AF01 FLUPENTIXOLUM		SOL. INJ.		20 mg/ml
FLUANXOL DEPOT	20 mg/ml		H. LUNDBECK A/S	
489 N05AF05	ZUCLOPENTHIXOLUM **			Protocol: N019F
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM		COMPR. FILM.		10 mg
CLOPIXOL (R) 10 mg	10 mg		H. LUNDBECK A/S	
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM		SOL. INJ.		200 mg/ml
CLOPIXOL (R) DEPOT	200 mg/ml		H. LUNDBECK A/S	
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM		COMPR. FILM.		25 mg
CLOPIXOL (R) 25 mg	25 mg		H. LUNDBECK A/S	
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
CLOPIXOL ACUPHASE (R)	50 mg/ml		H. LUNDBECK A/S	
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM		PIC. ORALE-SOL.		20 mg/ml
CLOPIXOL 20 mg/ml	20 mg/ml		H. LUNDBECK A/S	
490 N05AH02	CLOZAPINUM **			Protocol: N016F
N05AH02 CLOZAPINUM		COMPR.		100 mg
LEPONEX (R) 100 mg	100 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
N05AH02 CLOZAPINUM		COMPR.		25 mg
LEPONEX (R) 25 mg	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
491 N05AH03	OLANZAPINUM **			Protocol: N003F
N05AH03 OLANZAPINUM		COMPR. FILM.		10 mg
ZYPREXA 10 mg	10 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
N05AH03 OLANZAPINUM		PULB. PT. SOL. INJ.		10 mg
ZYPREXA 10 mg	10 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
N05AH03 OLANZAPINUM		COMPR. ORODISPERSABILE		15 mg
ZYPREXA VELOTAB 15 mg	15 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
N05AH03 OLANZAPINUM		COMPR. ORODISPERSABILE		20 mg
ZYPREXA VELOTAB 20 mg	20 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
N05AH03 OLANZAPINUM		COMPR. FILM.		5 mg
ZYPREXA 5 mg	5 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
492 N05AH04	QUETIAPINUM **			Protocol: N005F

N05AH04	QUETIAPINUM		COMPR. FILM.		100 mg	
SEROQUEL	100 mg	100 mg		ASTRAZENECA UK LTD.		
N05AH04	QUETIAPINUM		COMPR. FILM.		200 mg	
SEROQUEL	200 mg	200 mg		ASTRAZENECA UK LTD.		
N05AH04	QUETIAPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		200 mg	
SEROQUEL XR	200 mg	200 mg		ASTRAZENECA UK LTD.		
N05AH04	QUETIAPINUM		COMPR. FILM.		300 mg	
SEROQUEL (R)	300 mg	300 mg		ASTRAZENECA UK LTD.		
N05AH04	QUETIAPINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		300 mg	
SEROQUEL XR	300 mg	300 mg		ASTRAZENECA UK LTD.		
493	N05AL01	SULPIRIDUM				
N05AL01	SULPIRIDUM		COMPR.		200 mg	
EGLONYL (R)	200 mg	200 mg		SANOFI-SYNTHELABO FRANCE		
N05AL01	SULPIRIDUM		CAPS.		50 mg	
EGLONYL (R)	50 mg	50 mg		SANOFI-SYNTHELABO FRANCE		
N05AL01	SULPIRIDUM		SOL. INJ.		50 mg/ml	
EGLONYL	100 mg/2 ml	50 mg/ml		SANOFI-AVENTIS FRANCE		
494	N05AL05	AMISULPRIDUM **				Protocol: N006F
N05AL05	AMISULPRIDUM		COMPR. DIVIZ.		200 mg	
SOLIAN	200 mg	200 mg		SANOFI-AVENTIS FRANCE		
N05AL05	AMISULPRIDUM		COMPR. FILM.		400 mg	
SOLIAN (R)	400 mg	400 mg		SANOFI-AVENTIS FRANCE		
495	N05AX08	RISPERIDONUM **				Protocol: N004F
N05AX08	RISPERIDONUM		COMPR. FILM.		1 mg	
RISSET	1 mg	1 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
N05AX08	RISPERIDONUM		COMPR. FILM.		1 mg	
RILEPTID	1 mg	1 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.		
RISPEN	1	1 mg		ZENTIVA AS		
RISPERIDONA	1 mg	1 mg		ARENA GROUP S.A.		
RISPERIDONE TEVA	1 mg	1 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.		
RISPOLEPT (R)	1 mg	1 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
TORENDO	1 mg	1 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO		
N05AX08	RISPERIDONUM		COMPR. ORODISPERSABILE		1 mg	
RISPOLEPT QUICKLET	1 mg	1 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
TORENDO Q-TAB	1 mg	1 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO		
N05AX08	RISPERIDONUM		SOL. ORALĂ		1 mg/ml	
RISPOLEPT	1 mg/ml	1 mg/ml		JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
N05AX08	RISPERIDONUM		COMPR. FILM.		2 mg	
RISPEN	2	2 mg		ZENTIVA AS		
RISSET	2 mg	2 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
N05AX08	RISPERIDONUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		25 mg	
RISPOLEPT CONSTA (R)	25 mg	25 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
N05AX08	RISPERIDONUM		COMPR. FILM.		2 mg	
RILEPTID	2 mg	2 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.		
RISON	2 mg	2 mg		ACTAVIS GROUP HF.		
RISPERIDONA	2 mg	2 mg		ARENA GROUP S.A.		
RISPERIDONE TEVA	2 mg	2 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL		

RISPOLEPT (R) 2 mg	2 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
TORENDO 2 mg	2 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
N05AX08 RISPERIDONUM		COMPR. ORODISPERSABILE		2 mg
RISPOLEPT QUICKLET	2 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
TORENDO Q-TAB 2 mg	2 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
N05AX08 RISPERIDONUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		37,5 mg
RISPOLEPT CONSTA (R) 37,5 mg	37,5 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
N05AX08 RISPERIDONUM		COMPR. FILM.		3 mg
RILEPTID 3 mg	3 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
RISON 3 mg	3 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
RISPEN 3	3 mg		ZENTIVA AS	
RISPERIDONA 3 mg	3 mg		ARENA GROUP S.A.	
RISPERIDONE TEVA 3 mg	3 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
RISPOLEPT (R) 3 mg	3 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
RISSET 3 mg	3 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
TORENDO 3 mg	3 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
N05AX08 RISPERIDONUM		COMPR. FILM.		4 mg
RISPEN 4	4 mg		ZENTIVA AS	
N05AX08 RISPERIDONUM		COMPR. FILM.		4 mg
RILEPTID 4 mg	4 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
RISON 4 mg	4 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
RISPERIDONA 4 mg	4 mg		ARENA GROUP S.A.	
RISPERIDONE TEVA 4 mg	4 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
RISPOLEPT (R) 4 mg	4 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
RISSET 4 mg	4 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
TORENDO 4 mg	4 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
N05AX08 RISPERIDONUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		50 mg
RISPOLEPT CONSTA (R) 50 mg	50 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
496 N05AX12	ARIPIPRAZOLUM **			Protocol: N007F
N05AX12 ARIPIPRAZOLUM		COMPR.		10 mg
ABILIFY 10 mg	10 mg		OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE LTD.	
N05AX12 ARIPIPRAZOLUM		COMPR.		15 mg
ABILIFY 15 mg	15 mg		OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE LTD.	
498 N06AB04	CITALOPRAMUM **			Protocol: N008F
N06AB04 CITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		10 mg
CITALORAN 10 mg	10 mg		RANBAXY UK LIMITED	
LINISAN 10 mg	10 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
N06AB04 CITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		20 mg
CITALORAN 20 mg	20 mg		RANBAXY UK LIMITED	
LINISAN 20 mg	20 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
N06AB04 CITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		40 mg
CITALORAN 40 mg	40 mg		RANBAXY UK LIMITED	
LINISAN 40 mg	40 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
499 N06AB10	ESCITALOPRAMUM **			Protocol: N009F
N06AB10 ESCITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		10 mg
CIPRALEX 10 mg	10 mg		H. LUNDBECK A/S	
N06AB10 ESCITALOPRAMUM		COMPR. FILM.		5 mg

CIPRALEX 5 mg	5 mg		H. LUNDBECK A/S	
500 N06AX05	TRAZODONUM **			Protocol: N010F
N06AX05 TRAZODONUM		COMPR. ELIB. PREL.		150 mg
TRITTICO AC 150 mg	150 mg		ANGELINI FRANCESCO SPA	
501 N06AX14	TIANEPTINUM **			Protocol: N011F
N06AX14 TIANEPTINUM		DRAJ.		12,5 mg
COAXIL(R)	12,5 mg		LES LAB. SERVIER IND.	
502 N06AX16	VENLAFAXINUM **			Protocol: N013F
N06AX16 VENLAFAXINUM		CAPS. ELIB. PREL.		150 mg
EFFECTIN ER 150 mg	150 mg		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
VELAXIN 150 mg	150 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
N06AX16 VENLAFAXINUM		COMPR.		37,5 mg
VELAXIN 37,5 mg	37,5 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
VENLAFAXINA LPH 37,5 mg	37,5 mg		LABORMED PHARMA SA	
N06AX16 VENLAFAXINUM		CAPS. ELIB. PREL.		75 mg
EFFECTIN ER 75 mg	75 mg		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
VELAXIN 75 mg	75 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
N06AX16 VENLAFAXINUM		COMPR.		75 mg
VELAXIN 75 mg	75 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
VENLAFAXINA LPH 75 mg	75 mg		LABORMED PHARMA SA	
503 N06AX17	MILNACIPRANUM **			Protocol: N002F
N06AX17 MILNACIPRANUM		CAPS.		25 mg
IXEL	25 mg		PIERRE FABRE MEDICAMENT	
N06AX17 MILNACIPRANUM		CAPS.		50 mg
IXEL	50 mg		PIERRE FABRE MEDICAMENT	
504 N06AX21	DULOXETINUM **			Protocol: N014F
N06AX21 DULOXETINUM		CAPS. GASTROREZ.		30 mg
CYMBALTA 30 mg	30 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
N06AX21 DULOXETINUM		CAPS. GASTROREZ.		60 mg
CYMBALTA 60 mg	60 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
SUBLISTA C1-G16 DEMENTE (DEGENERATIVE, VASCULARE, MIXTE).				
505 N06DA02	DONEPEZILUM ***			Protocol: N020G
N06DA02 DONEPEZILUM		COMPR. FILM.		10 mg
ARICEPT(R) 10 mg	10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N06DA02 DONEPEZILUM		COMPR. ORODISPERSABILE		10 mg
ARICEPT EVESS	10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N06DA02 DONEPEZILUM		COMPR. FILM.		5 mg
ARICEPT(R) 5 mg	5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
N06DA02 DONEPEZILUM		COMPR. ORODISPERSABILE		5 mg
ARICEPT EVESS	5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
506 N06DA03	RIVASTIGMINUM ***			Protocol: N021G
N06DA03 RIVASTIGMINUM		CAPS.		1,5 mg
EXELON 1,5 mg	1,5 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
N06DA03 RIVASTIGMINUM		CAPS.		3 mg
EXELON 3 mg	3 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
N06DA03 RIVASTIGMINUM		CAPS.		4.5 mg
EXELON 4.5 mg	4.5 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	

N06DA03	RIVASTIGMINUM		PLASTURE TRANSDERMIC		4.6 mg/24 h	
EXELON	4.6 mg/24 h	4.6 mg/24 h		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
N06DA03	RIVASTIGMINUM		CAPS.		6 mg	
EXELON	6 mg	6 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
N06DA03	RIVASTIGMINUM		PLASTURE TRANSDERMIC		9.5 mg/24 h	
EXELON	9.5 mg/24 h	9.5 mg/24 h		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
507	N06DA04	GALANTAMINUM ***				Protocol: N022G
N06DA04	GALANTAMINUM		COMPR. FILM.		12 mg	
REMINYL (R)	12 mg	12 mg		JANSSEN-PHARMACEUTICA NV		
N06DA04	GALANTAMINUM		CAPS. ELIB. PREL.		16 mg	
REMINYL	16 mg	16 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
N06DA04	GALANTAMINUM		CAPS. ELIB. PREL.		24 mg	
REMINYL	24 mg	24 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
N06DA04	GALANTAMINUM		COMPR. FILM.		4 mg	
REMINYL (R)	4 mg	4 mg		JANSSEN-PHARMACEUTICA NV		
N06DA04	GALANTAMINUM		SOL. ORALĂ		4 mg/ml	
REMINYL (R)	4 mg/ml	4 mg/ml		JANSSEN-PHARMACEUTICA NV		
N06DA04	GALANTAMINUM		CAPS. ELIB. PREL.		8 mg	
REMINYL	8 mg	8 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
N06DA04	GALANTAMINUM		COMPR. FILM.		8 mg	
REMINYL (R)	8 mg	8 mg		JANSSEN-PHARMACEUTICA NV		
508	N06DX01	MEMANTINUM ***				Protocol: N001F
N06DX01	MEMANTINUM		COMPR. FILM.		10 mg	
EBIXA (R)	10 mg	10 mg		H. LUNDBECK A/S		
N06DX01	MEMANTINUM		PIC. ORALE, SOL.		10 mg/g	
EBIXA (R)	10 mg/g	10 mg/g		H. LUNDBECK A/S		
SUBLISTA C1-G17	COLAGENOZE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE, POLI/DERMATOMIOZITA, VASCULITE SISTEMICE).					Protocol: L045M
509	H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM (5)				
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		16 mg	
MEDROL A	16	16 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		32 mg	
MEDROL	32	32 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		4 mg	
MEDROL	4 mg	4 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
510	L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM *				
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		1 g	
ENDOXAN (R)	1 g	1 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH		
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V.		200 mg	
ENDOXAN	200 mg	200 mg		ACTAVIS S.R.L.		
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		500 mg	
ENDOXAN (R)	500 mg	500 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH		
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		DRAJ.		50 mg	
ENDOXAN (R)	50 mg	50 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH		
511	L04AX01	AZATHIOPRINUM *				
L04AX01	AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.		50 mg	

IMURAN (R)	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
512 P01BA02	HYDROXYCHLOROQUINUM			
P01BA02	HYDROXYCHLOROQUINUM	COMPR. FILM.		200 mg
PLAQUENIL (R)	200 mg		SANOFI-SYNTHELABO LTD.	
SUBLISTA C1-G18	POLIARTRITA REUMATOIDĂ, ARTROPATIA PSORIAZICĂ, ȘI ARTRITA JUVENILĂ.			
513 A07EC01	SULFASALAZINUM			
A07EC01	SULFASALAZINUM	COMPR. FILM.		500 mg
SALAZIDIN	500 mg		AC HELCOR SRL	
A07EC01	SULFASALAZINUM	COMPR. FILM.	GASTROREZ.	500 mg
SULFASALAZIN EN	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
514 H02AB01	BETAMETHASONUM			
H02AB01	BETAMETHASONUM	SUSP. INJ. I.M.		7 mg/ml
DIPROPHOS (R)	7 mg/ml		SCHERING PLOUGH EUROPE	
515 H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM (5)			
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	COMPR.		16 mg
MEDROL A 16	16 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	COMPR.		32 mg
MEDROL 32	32 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	COMPR.		4 mg
MEDROL 4 mg	4 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
516 L01BA01	METHOTREXATUM (4)			
L01BA01	METHOTREXATUM			
517 L04AA01	CICLOSPORINUM *			

Prescriere limitată: Terapie de menținere ulterioară inițierii și stabilizării tratamentului cu ciclosporina, la pacienții cu poliartrita reumatoidă severă pentru care agenții antireumatici clasici cu acțiune lentă (inclusiv methotrexat) sunt ineficienți sau inadecvați.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		100 mg
EQUORAL (R) 100 mg	100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01	CICLOSPORINUM	SOL. ORALĂ		100 mg/ml
EQUORAL (R)	100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		25 mg
CICLORAL (R) HEXAL (R) 25 mg	25 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 25 mg	25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		50 mg
CICLORAL (R) HEXAL 50 mg	50 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 50 mg	50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
518 L04AA13	LEFLUNOMIDUM **			

Cod restricție 2643: Tratamentul inițial al poliartritei reumatoide active severe în condițiile în care alte medicamente remisive

standard (inclusiv methotrexat) sunt ineficiente și/sau

Cod restricție 2681: Tratamentul inițial al poliartritei reumatoide active severe în condițiile în care alte medicamente remisive

standard (inclusiv methotrexat) sunt ineficiente și/sau

Leflunomide este un medicament care nu trebuie administrat la gravide. Sarcina trebuie evitată timp de doi ani după întreruperea tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA13	LEFLUNOMIDUM		COMPR. FILM.	100 mg
ARAVA	100 mg	100 mg		SANOFI- AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
L04AA13	LEFLUNOMIDUM		COMPR. FILM.	10 mg
ARAVA	10 mg	10 mg		SANOFI- AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
L04AA13	LEFLUNOMIDUM		COMPR. FILM.	20 mg
ARAVA	20 mg	20 mg		SANOFI- AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
519	L04AX01	AZATHIOPRINUM *		
L04AX01	AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.	50 mg
IMURAN(R)		50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
520	M01AB05	DICLOFENACUM		

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AB05	DICLOFENACUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.	100 mg
DICLOTARD(R)	100 mg	100 mg		TERAPIA SA
REFEN(R)	RETARD	100 mg		HEMOFARM S.R.L.
VOLTAREN(R)	RETARD	100 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05	DICLOFENACUM		SUPOZ.	100 mg
CLAFEN	100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA
DICLOFENAC	100 mg	100 mg		SINTOFARM SA
DICLOFENAC SODIC	100 mg	100 mg		MAGISTRA C & C
DICLOGESIC	100 SUPOZITOARE	100 mg		DAR AL DAWA PHARMA SRL
EPIFENAC		100 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
VOLTAREN(R)		100 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05	DICLOFENACUM		SUPOZ.	120 mg
TRATUL	120	120 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05	DICLOFENACUM		CAPS. ELIB. PREL.	150 mg
DICLOREUM	150 mg	150 mg		ALFA WASSERMANN SPA
M01AB05	DICLOFENACUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.	25 mg
RHEUMAVEK		25 mg		FARAN LABORATORIES S.A.
VOLTAREN(R)	25	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05	DICLOFENACUM		COMPR. GASTROREZ.	25 mg
EPIFENAC		25 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
M01AB05	DICLOFENACUM		DRAJ. GASTROREZ.	25 mg
DICLOFENAC	25 mg	25 mg		ARENA GROUP SA
M01AB05	DICLOFENACUM		SOL. INJ.	25 mg/ml
RHEUMAVEK		25 mg/ml		FARAN LABORATORIES S.A.
VOLTAREN(R)		25 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05	DICLOFENACUM		SOL. INJ.	30 mg/ml
TRATUL(R)		30 mg/ml		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05	DICLOFENACUM		CAPS. GASTROREZ.	50 mg
TRATUL	50	50 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05	DICLOFENACUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.	50 mg

CLAFEN 50 mg	50 mg		ANTIBIOTICE SA	
DICLOFENAC 50 mg	50 mg		TERAPIA SA	
VOLTAREN(R) 50	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		DRAJ.		50 mg
VOLTAREN RAPID(R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		DRAJ. GASTROREZ.		50 mg
DICLOFENAC 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		50 mg
VOLTAREN(R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		60 mg
TRATUL 60	60 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. ELIB. MODIF.		75 mg
DICLAC(R) 75 ID	75 mg		HEXAL AG	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		75 mg
DICLAC	75 mg		HEXAL AG	
VURDON	75 mg		HELP S.A. PHARMACEUTICALS	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		75 mg/3 ml
ALMIRAL	75 mg/3 ml		MEDOCHEMIE LTD.	
DICLOFENAC 75 mg	75 mg/3 ml		TERAPIA SA	
DICLOFENAC AL I.M.	75 mg/3 ml		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
521 P01BA02		HYDROXYCHLOROQUINUM		
P01BA02 HYDROXYCHLOROQUINUM		COMPR. FILM.		200 mg
PLAQUENIL(R)	200 mg		SANOFI-SYNTHELABO LTD.	
SUBLISTA C1-G19 SPONDILITA ANKILOZANTĂ.				
522 A07EC01		SULFASALAZINUM		
A07EC01 SULFASALAZINUM		COMPR. FILM.		500 mg
SALAZIDIN	500 mg		AC HELCOR SRL	
A07EC01 SULFASALAZINUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		500 mg
SULFASALAZIN EN	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
523 H02AB01		BETAMETHASONUM		
H02AB01 BETAMETHASONUM		SUSP. INJ. I.M.		7 mg/ml
DIPROPHOS(R)	7 mg/ml		SCHERING PLOUGH EUROPE	
524 M01AB05		DICLOFENACUM		
A se administra cu precautie la pacientii cu istoric de factori de risc sau afectiuni gastrointestinale.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		100 mg
DICLOTARD(R) 100 mg	100 mg		TERAPIA SA	
REFEN(R) RETARD	100 mg		HEMOFARM S.R.L.	
VOLTAREN(R) RETARD	100 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		100 mg
CLAFEN 100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
DICLOFENAC 100 mg	100 mg		SINTOFARM SA	
DICLOFENAC SODIC 100 mg	100 mg		MAGISTRA C & C	
DICLOGESIC 100 SUPOZITOARE	100 mg		DAR AL DAWA PHARMA SRL	
EPIFENAC	100 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
VOLTAREN(R)	100 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		120 mg

TRATUL 120	120 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		CAPS. ELIB. PREL.		150 mg
DICLOREUM 150 mg	150 mg		ALFA WASSERMANN SPA	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		25 mg
RHEUMAVEK	25 mg		FARAN LABORATORIES S.A.	
VOLTAREN(R) 25	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. GASTROREZ.		25 mg
EPIFENAC	25 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
M01AB05 DICLOFENACUM		DRAJ. GASTROREZ.		25 mg
DICLOFENAC 25 mg	25 mg		ARENA GROUP SA	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		25 mg/ml
RHEUMAVEK	25 mg/ml		FARAN LABORATORIES S.A.	
VOLTAREN(R)	25 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		30 mg/ml
TRATUL (R)	30 mg/ml		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		CAPS. GASTROREZ.		50 mg
TRATUL 50	50 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		50 mg
CLAFEN 50 mg	50 mg		ANTIBIOTICE SA	
DICLOFENAC 50 mg	50 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
VOLTAREN(R) 50	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		DRAJ.		50 mg
VOLTAREN RAPID(R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		DRAJ. GASTROREZ.		50 mg
DICLOFENAC 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		50 mg
VOLTAREN(R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		SUPOZ.		60 mg
TRATUL 60	60 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
M01AB05 DICLOFENACUM		COMPR. ELIB. MODIF.		75 mg
DICLAC(R) 75 ID	75 mg		HEXAL AG	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		75 mg
DICLAC	75 mg		HEXAL AG	
VURDON	75 mg		HELP S.A. PHARMACEUTICALS	
M01AB05 DICLOFENACUM		SOL. INJ.		75 mg/3 ml
ALMIRAL	75 mg/3 ml		MEDOCHEMIE LTD.	
DICLOFENAC 75 mg	75 mg/3 ml		TERAPIA SA	
DICLOFENAC AL I.M.	75 mg/3 ml		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
SUBLISTA C1-G22 BOLI ENDOCRINE (GUȘA ENDEMICĂ, INSUFICIENTĂ SUPRARENALĂ CRONICĂ, DIABETUL INSIPID, MIXEDEMUL ADULTULUI, TUMORI HIPOFIZARE CU EXPANSIUNE SUPRASELARĂ ȘI TUMORI NEUROENDOCRINE).				
525 G02CB03		CABERGOLINUM **		Protocol: G001C
G02CB03 CABERGOLINUM		COMPR.		0,5 mg
DOSTINEX	0,5 mg		PFIZER EUROPE MA EEG	
G02CB03 CABERGOLINUM		COMPR.		0,5 mg
DOSTINEX	0,5 mg		PFIZER EUROPE MA EEG	

Prescriere limitată: Prevenirea apariției lactației în lăuzie din motive medicale

Cod restricție 2659: Hiperprolactinemia patologică pentru care nu este indicată intervenția chirurgicală

Cod restricție 2660: Hiperprolactinemia patologică pentru care a fost utilizat tratament chirurgical dar cu rezultate incomplete

526	H01AX01	PEGVISOMANTUM ****			Protocol: H012E
H01AX01	PEGVISOMANTUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	10 mg	
SOMAVERT 10 mg		10 mg		PFIZER LTD.	
H01AX01	PEGVISOMANTUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	20 mg	
SOMAVERT 20 mg		20 mg		PFIZER LTD.	
527	H01BA02	DESMOPRESSINUM			
H01BA02	DESMOPRESSINUM		COMPR.	0,2 mg	
MINIRIN 0,2 mg		0,2 mg		FERRING AB	
Cod restricție 1678: Diabet insipid.					
H01BA02	DESMOPRESSINUM				
MINIRIN 0,2 mg		0,2 mg		FERRING AB	
528	H01CB02	OCTREOTIDUM ****			Protocol: H008E
H01CB02	OCTREOTIDUM		COMPR.	100 mg	
SANDOSTATIN (R)		0,1 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
H01CB02	OCTREOTIDUM		PULB. + SOLV. PT. SUSP. INJ. (I.M.)	10 mg	
CU ELIB. PRELUNG.					
SANDOSTATIN LAR 10 mg		10 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
H01CB02	OCTREOTIDUM		PULB. + SOLV. PT. SUSP. INJ. (I.M.)	20 mg	
CU ELIB. PRELU					
SANDOSTATIN LAR 20 mg		20 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
H01CB02	OCTREOTIDUM		PULB. + SOLV. PT. SUSP. INJ. (I.M.)	30 mg	
CU ELIB. PRELUNG.					
SANDOSTATIN LAR 30 mg		30 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
529	H01CB03	LANREOTIDUM ****			Protocol:
H005E;H006C					
H01CB03	LANREOTIDUM		LIOF. PT. SOL. INJ. + SOLV.	30 mg	
SOMATULINE (R) PR 30 mg		30 mg		BEAUFOUR IPSEN PHARMA	
530	H02AA02	FLUDROCORTISONUM			
H02AA02	FLUDROCORTISONUM		COMPR.	0,1 mg	
ASTONIN H		0,1 mg		MERCK KGAA	
531	H02AB06	PREDNISOLONUM			
H02AB06	PREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	250 mg	
SOLU - DECORTIN H 250		250 mg		MERCK KGAA	
H02AB06	PREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	50 mg	
SOLU - DECORTIN H 50		50 mg		MERCK KGAA	
532	H02AB07	PREDNISONUM			
H02AB07	PREDNISONUM		COMPR.	5 mg	
N - PREDNISON		5 mg		MEDUMAN SA	
PREDNISON 5 mg		5 mg		SINTOFARM SA	
PREDNISON ARENA 5 mg		5 mg		ARENA GROUP SA	
PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg		5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
PREDNISON MAGISTRA 5 mg		5 mg		MAGISTRA C & C	
533	H02AB09	HYDROCORTISONUM			
H02AB09	HYDROCORTISONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	100 mg	
HYDROCORTISONE 100 mg		100 mg		HEMOFARM S.R.L.	

HYDROCORTISONE SUCCINAT SODIC	100 mg	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
H02AB09 HYDROCORTISONUM		SOL. INJ. I.V.	25 mg/5 ml
HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT	25 mg/5 ml	ZENTIVA S.A.	
H02AB09 HYDROCORTISONUM		LIOF. PT. SOL. INJ. + SOLV.	500 mg
HYDROCORTISONE 500 mg	500 mg	HEMOFARM S.R.L.	
534 H03AA01	LEVOTHYROXINUM		
H03AA01 LEVOTHYROXINUM		COMPR.	100 mg
EUTHYROX(R) 100	100 mg	MERCK KGAA	
L-THYROXIN 100 BERLIN - CHEMIE	100 mg	BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
H03AA01 LEVOTHYROXINUM		COMPR.	200 mg
EUTHYROX(R) 200	200 mg	MERCK KGAA	
H03AA01 LEVOTHYROXINUM		COMPR.	25 mg
EUTHYROX(R) 25	25 mg	MERCK KGAA	
H03AA01 LEVOTHYROXINUM		COMPR.	50 mg
EUTHYROX(R) 50	50 mg	MERCK KGAA	
L-THYROXIN 50	50 mg	BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
535 H03CA01	KALII IODIDUM		
H03CA01 KALII IODIDUM		COMPR.	100 mg
JODID 100	100 mg	MERCK KGAA	
H03CA01 KALII IODIDUM		COMPR.	200 mg
JODID 200	200 mg	MERCK KGAA	
536 G02CB01	BROMOCRIPTINUM		
G02CB01 BROMOCRIPTINUM		DRAJ.	2,5 mg
BROCRIPTIN	2,5 mg	BIOFARM SA	
Prescriere limitată: Hiperprolactinemia patologică pentru care nu este indicată intervenția chirurgicală			
Prescriere limitată: Hiperprolactinemia patologică pentru care tratamentul chirurgical utilizat a dus la rezultate incomplete;			
SUBLISTA C1-G23 BOALA WILSON.			
537 M01CC01	PENICILLAMINUM ** (4)		
M01CC01 PENICILLAMINUM			
SUBLISTA C1-G25 BOALA CRONICA DE RINICHI - FAZA PREDIALIZĂ.			
538 A11CC07	PARICALCITOLUM **		Protocol: A005E
A11CC07 PARICALCITOLUM		SOL. INJ.	5 mg/ml
ZEMPLAR	5 mg/ml	ABBOTT LABORATORIES S.A.	
539 B03AC02	COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ **		Protocol: A010N
B03AC02 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III)		SOL. INJ./PERF.	20 mg/ml
SUCROZĂ			
VENOFER(R)	20 mg/ml	VIFOR FRANCE S.A.	
540 B03XA01	EPOETINUM ALFA **		Protocol: B010N
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	10000 ui/ml
EPREX(R) 10000 UI	10000 ui/ml	JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	1000 UI/0,5 ml
EPOKINE 1000 UI/0,5 ml	1000 UI/0,5 ml	RENAMED FARMA S.R.L.	
EPREX(R) 1000 UI	1000 ui/0,5 ml	JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	2000 UI
EPOPHAR 2000 U.I.	2000 UI	GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	2000 ui/0,5 ml
EPOKINE 2000 UI/0,5 ml	2000 UI/0,5 ml	RENAMED FARMA S.R.L.	

EPREX(R) 2000 UI	2000 ui/0,5 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		2000 UI/1 ml
EPOKINE 2000 UI/1 ml	2000 UI/1 ml		RENAMED FARMA S.R.L.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		3000 ui/0.3 ml
EPREX(R) 3000 UI	3000 ui/0.3 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		40000 UI
EPREX(R) 40000 UI	40000 UI		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		4000 UI
EPOPHAR 4000 U.I.	4000 UI		GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		4000 ui/0,4 ml
EPOKINE 4000 UI/0,4 ml	4000 UI/0,4 ml		RENAMED FARMA S.R.L.	
EPREX(R) 4000 UI	4000 ui/0,4 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01 EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		4000 UI/1 ml
EPOKINE 4000 UI/1 ml	4000 UI/1 ml		RENAMED FARMA S.R.L.	
541 B03XA01	EPOETINUM BETA **			Protocol: B009N
B03XA01 EPOETINUM BETA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	
NEORECORMON 10000 UI	10000 UI/0,6 ml		ROCHE REGISTRATION L	
B03XA01 EPOETINUM BETA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	
NEORECORMON 1000 UI	1000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L	
B03XA01 EPOETINUM BETA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	
NEORECORMON 2000 UI	2000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L	
B03XA01 EPOETINUM BETA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	30000 UI/0,6 ml
NEORECORMON 30000 UI/0,6 ml	30000 UI/0,6 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
B03XA01 EPOETINUM BETA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	
NEORECORMON 4000 UI	4000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L	
B03XA01 EPOETINUM BETA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	
NEORECORMON 5000 UI	5000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L	
B03XA01 EPOETINUM BETA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	
NEORECORMON 500 UI	500 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION L	
542 B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA **			Protocol: B011N
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	10 mg/0,4 ml
ARANESP 10 mg/0,4 ml	10 mg/0,4 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	100 mg/0,5 ml
ARANESP 100 mg/0,5 ml	100 mg/0,5 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	15 mg/0.375 ml
ARANESP 15 mg/0.375 ml	15 mg/0.375 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	150 mg/0.3 ml
ARANESP 150 mg/0.3 ml	150 mg/0.3 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	20 mg/0,5 ml
ARANESP 20 mg/0,5 ml	20 mg/0,5 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	30 mg/0.3 ml
ARANESP 30 mg/0.3 ml	30 mg/0.3 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	300 mg/0.6 ml
ARANESP 300 mg/0.6 ml	300 mg/0.6 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	40 mg/0,4 ml
ARANESP 40 mg/0,4 ml	40 mg/0,4 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ.	ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	50 mg/0,5 ml

ARANESP 50 mg/0,5 ml	50 mg/0,5 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		500 mg/ml
ARANESP 500 mg/ml	500 mg/ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		60 mg/0.3 ml
ARANESP 60 mg/0.3 ml	60 mg/0.3 ml		AMGEN EUROPE BV	
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		80 mg/0,4 ml
ARANESP 80 mg/0,4 ml	80 mg/0,4 ml		AMGEN EUROPE BV	
544 C09CA04	IRBESARTANUM **			Protocol: C008N
C09CA04 IRBESARTANUM		COMPR. FILM.		150 mg
APROVEL 150 mg	150 mg		SANOFI PHARMA - BRISTOL MYERS	SQUIBB
C09CA04 IRBESARTANUM		COMPR. FILM.		300 mg
APROVEL 300 mg	300 mg		SANOFI PHARMA - BRISTOL MYERS	SQUIBB
545 H02AB07	PREDNISONUM			Protocol: H002N
H02AB07 PREDNISONUM		COMPR.		5 mg
N - PREDNISON	5 mg		MEDUMAN SA	
PREDNISON 5 mg	5 mg		SINTOFARM SA	
PREDNISON ARENA 5 mg	5 mg		ARENA GROUP SA	
PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
PREDNISON MAGISTRA 5 mg	5 mg		MAGISTRA C & C	
546 L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM			Protocol: L027N
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM		DRAJ.		50 mg
ENDOXAN(R) 50 mg	50 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
547 L04AA01	CICLOSPORINUM *			Protocol: L028N
Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L04AA01 CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		100 mg
EQUORAL(R) 100 mg	100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01 CICLOSPORINUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
EQUORAL(R)	100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL(R)	100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01 CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		25 mg
CICLORAL(R) HEXAL(R) 25 mg	25 mg		HEXAL AG	
EQUORAL(R) 25 mg	25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL(R)	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01 CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		50 mg
CICLORAL(R) HEXAL 50 mg	50 mg		HEXAL AG	
EQUORAL(R) 50 mg	50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL(R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
548 L04AX01	AZATHIOPRINUM *			Protocol: L029N
L04AX01 AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.		50 mg
IMURAN(R)	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
549 V06DDN1	AMINOACIZI INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE **			Protocol: V004N
V06DDN1 AMINOACIZI INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE		COMPR. FILM.		
KETOSTERIL(R)			FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH	
SUBLISTA C1-G26 GLAUCOM.				
550 S01EC03	DORZOLAMIDUM			

S01EC03	DORZOLAMIDUM		SOL. OFT.		20 mg/ml
TRUSOPT		20 mg/ml		MERCK SHARP & DOHME S.R.L.	
551	S01EC04	BRINZOLAMIDUM			
S01EC04	BRINZOLAMIDUM		PICĂTURI OFT.-SUSP.		10 mg/ml
AZOPT 10	mg/ml	10 mg/ml		ALCON LABORATORIES LTD.	
552	S01ED01	TIMOLOLUM			
S01ED01	TIMOLOLUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		0,25%
TIMO-COMOD (R)		0,25%		URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH&CO.KG	
TIMOLOL 0,25%		0,25%		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
S01ED01	TIMOLOLUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		0,5%
TIMO-COMOD (R)		0,5%		URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH&CO.KG	
TIMO-GAL (R)		0,5%		TERAPIA SA	
TIMOLOL 0,5%		0,5%		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
S01ED01	TIMOLOLUM		GEL OFT.		1 mg/g
NYOLOL GEL		1 mg/g		NOVARTIS PHARMA GMBH	
S01ED01	TIMOLOLUM		PIC. OFT.-SOL.		2,5 mg/ml
TIMOPTIC		2,5 mg/ml		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
S01ED01	TIMOLOLUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		2,5 mg/ml
ARUTIMOL 0,25%		2,5 mg/ml		CHAUVIN ANKERPHARM GMBH	
S01ED01	TIMOLOLUM		PIC. OFT.-SOL.		5 mg/ml
TIMOPTIC		5 mg/ml		MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
S01ED01	TIMOLOLUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		5 mg/ml
ARUTIMOL 0,5%		5 mg/ml		CHAUVIN ANKERPHARM GMBH	
S01ED01	TIMOLOLUM		PIC. OFT., SOL.		2,5 mg/ml
TIMOLOL RPH 0,25%		2,5 mg/ml		ROMPHARM COMPANY SRL	
S01ED01	TIMOLOLUM		PIC. OFT., SOL.		2,5 mg/ml
TIMABAK 2,5 mg/ml		2,5 mg/ml		LABORATOIRES THEA	
S01ED01	TIMOLOLUM		PIC. OFT., SOL.		5 mg/ml
TIMABAK 5 mg/ml		5 mg/ml		LABORATORIES THEA	
TIMOLOL RPH 0,5%		5 mg/ml		ROMPHARM COMPANY SRL	
553	S01ED02	BETAXOLOLUM			
S01ED02	BETAXOLOLUM		PICĂTURI OFT.-SUSP.		0,25%
BETOPTIC - S		0,25%		ALCON COUVREUR NV	
S01ED02	BETAXOLOLUM		PIC. OFT.-SOL.		5 mg/ml
BETAX		5 mg/ml		ROMPHARM SRL	
S01ED02	BETAXOLOLUM		PIC. OFTALMICE, SOL.		5 mg/ml
BETOPTIC		5 mg/ml		ALCON COUVREUR NV	
S01ED02	BETAXOLOLUM		PIC. OFT., SOL.		5 mg/ml
BETAXOLOL		5 mg/ml		TERAPIA SA	
554	S01ED05	CARTEOLOLUM			
S01ED05	CARTEOLOLUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		20 mg/ml
CARTEOL 2%		20 mg/ml		S.I.F.I. SPA	
S01ED05	CARTEOLOLUM		PIC. OFTALMICE CU ELIB. PREL.		20 mg/ml
FORTINOL EP 2%		20 mg/ml		DR. GERHARD MANN CHEM-PHARM. FABRIK GMBH	
S01ED05	CARTEOLOLUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		2%
CARTEOL 2%		2%		S.I.F.I. SPA	
555	S01ED51	COMBINAȚII (BIMATOPROSTUM + TIMOLOLUM)			

S01ED51	COMBINAȚII (BIMATOPROSTUM + TIMOLOLUM)		PIC. OFT., SOL.		300 mg/ml+5 mg/ml
GANFORT		300 mg/ml+5 mg/ml		ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND	
556	S01ED51	COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM+TIMOLOLUM)			
S01ED51	COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM+TIMOLOLUM)		PIC. OFT.-SOL.		
COSOPT		FĂRĂ CONCENTRAȚIE		MERCK SHARP & DOHME	
557	S01ED51	COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+TIMOLOLUM)			
S01ED51	COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+TIMOLOLUM)		SOL. OFT.		
XALCOM (R)		FĂRĂ CONCENTRAȚIE		PFIZER EUROPE MA EEI	
558	S01EE01	LATANOPROSTUM			
S01EE01	LATANOPROSTUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		5,00%
XALATAN (R)		0.005%		PFIZER EUROPE MA EEIG	
559	S01EE03	BIMATOPROSTUM			
S01EE03	BIMATOPROSTUM		PIC. OFT., SOL.		0,3 mg/ml
LUMIGAN	0,3 mg/ml	0,3 mg/ml		ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND	
561	S01EE04	TRAVOPROSTUM			
S01EE04	TRAVOPROSTUM		PICĂTURI OFT. SOL.		40 mg/ml
TRAVATAN	40 mg/ml	40 mg/ml		ALCON LABORATORIES LTD.	
SUBLISTA	C1-G27 PEMFIGUS.				
562	H02AB02	DEXAMETHASONUM			
H02AB02	DEXAMETHASONUM		SOL. INJ.		8 mg
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	8 mg			E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
H02AB02	DEXAMETHASONUM		SOL. INJ.		8 mg/2 ml
DEXAMED		8 mg/2 ml		MEDOCHEMIE LTD.	
563	H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM			
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM				
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		
MEDROL 32		32 mg		PFIZER EUROPE MA EEI	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		
MEDROL 4 mg		4 mg		PFIZER EUROPE MA EEI	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		
MEDROL A 16		16 mg		PFIZER EUROPE MA EEI	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		
SOLU - MEDROL	500 mg/7,8 ml	500 mg/7,8 ml		PFIZER EUROPE MA EEI	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ȘI SOLV. PT. SOL. INJ		
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		125 mg/2 ml		PFIZER EUROPE MA EEI	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ȘI SOLV. PT. SOL. INJ		
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		250 mg/4 ml		PFIZER EUROPE MA EEI	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ȘI SOLV. PT. SOL. INJ		
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		40 mg/1 ml		PFIZER EUROPE MA EEI	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		
LEMOD SOLU	125 mg	125 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		
LEMOD SOLU	40 mg	40 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		
LEMOD SOLU	20 mg	20 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		

LEMED SOLU 500 mg	500 mg		HEMOFARM S.R.L.	
564 H02AB07	PREDNISONUM			
H02AB07	PREDNISONUM	COMPR.		5 mg
N - PREDNISON	5 mg		MEDUMAN SA	
PREDNISON 5 mg	5 mg		SINTOFARM SA	
PREDNISON ARENA 5 mg	5 mg		ARENA GROUP SA	
PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
PREDNISON MAGISTRA 5 mg	5 mg		MAGISTRA C & C	
565 J04BA02	DAPSONUM (4)			
J04BA02	DAPSONUM			
566 L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM			
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		1 g
ENDOXAN (R) 1 g	1 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM	PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V.		200 mg
ENDOXAN 200 mg	200 mg		ACTAVIS S.R.L.	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		500 mg
ENDOXAN (R) 500 mg	500 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM	DRAJ.		50 mg
ENDOXAN (R) 50 mg	50 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
568 L04AA01	CICLOSPORINUM *			
Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		100 mg
EQUORAL (R) 100 mg	100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01	CICLOSPORINUM	SOL. ORALĂ		100 mg/ml
EQUORAL (R)	100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		25 mg
CICLORAL (R) HEXAL (R) 25 mg	25 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 25 mg	25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		50 mg
CICLORAL (R) HEXAL 50 mg	50 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 50 mg	50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
569 L04AX01	AZATHIOPRINUM *			
L04AX01	AZATHIOPRINUM	COMPR. FILM.		50 mg
IMURAN (R)	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
SUBLISTA C1-G29 BOALA GAUCHER.				
570 A16AB02	IMIGLUCERASUM ****			Protocol: A008E
A16AB02	IMIGLUCERASUM	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		200 U
CEREZYME 200 U	200 U		GENZYME EUROPE BV	
A16AB02	IMIGLUCERASUM	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		400 U
CEREZYME 400 U	400 U		GENZYME EUROPE BV	
571 A16AX06	MIGLUSTATUM ****			

Prescriere limitată: Tratamentul pe cale orală al bolii Gaucher de tip I, ușoară până la moderată numai la pacienții care nu pot fi

supuși terapiei de substituție enzimatică				
A16AX06	MIGLUSTATUM		CAPS.	100 mg
ZAVESCA		100 mg		ACTELION REGISTRATION LTD.
SUBLISTA C1-G30 BOLI VENERICE (SIFILIS, GONOREE, INFECȚIA CU CHLAMIDIA).				
572	J01AA02	DOXYCYCLINUM		
J01AA02	DOXYCYCLINUM		CAPS.	100 mg
DOXICICLINA		100 mg		EUROPHARM SA
DOXICICLINA 100 mg		100 mg		ANTIBIOTICE SA
DOXICICLINA SANDOZ 100 mg		100 mg		SANDOZ SRL
J01AA02	DOXYCYCLINUM		COMPR. DISP.	100 mg
UNIDOX SOLUTAB		100 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
J01AA02	DOXYCYCLINUM		CAPS.	100 mg
DOXICICLINA		100 mg		ARENA GROUP SA
DOXICICLINA 100 mg		100 mg		ANTIBIOTICE SA
DOXICICLINA SANDOZ 100 mg		100 mg		SANDOZ SRL
J01AA02	DOXYCYCLINUM		COMPR. DISP.	100 mg
UNIDOX SOLUTAB		100 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
J01AA02	DOXYCYCLINUM		CAPS.	100 mg
DOXICICLINA		100 mg		ARENA GROUP SA
DOXICICLINA 100 mg		100 mg		ANTIBIOTICE SA
DOXICICLINA SANDOZ 100 mg		100 mg		SANDOZ SRL
J01AA02	DOXYCYCLINUM		COMPR. DISP.	100 mg
UNIDOX SOLUTAB		100 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
573	J01AA07	TETRACYCLINUM		
J01AA07	TETRACYCLINUM		CAPS.	250 mg
TETRACICLINA 250 mg		250 mg		ANTIBIOTICE SA
TETRACICLINA SANDOZ 250 mg		250 mg		SANDOZ SRL
574	J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		COMPR.	1000000 ui
PENICILINĂ V 1000000 U.I.		1000000 ui		EUROPHARM SA
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		COMPR. FILM.	1000000 ui
OSPEN(R) 1000		1000.000 ui		SANDOZ GMBH
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		COMPR. FILM.	1500000 ui
OSPEN(R) 1500		1500000 ui		SANDOZ GMBH
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		SIROP	400000 ui/5 ml
OSPEN 400		400000 ui/5 ml		SANDOZ GMBH
J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINUM		COMPR. FILM.	500000 ui
OSPEN(R) 500		500000 ui		SANDOZ GMBH
575	J01CE01	BENZYL PENICILLINUM		
J01CE01	BENZYL PENICILLINUM		PULB. PT. SOL. INJ.	1000000 ui
PENICILINĂ G SODICA		1000000 ui		ANTIBIOTICE SA
J01CE01	BENZYL PENICILLINUM		PULB. PT. SOL. INJ.	1000000 ui
PENICILINĂ G POTASICĂ		1000000 ui		ANTIBIOTICE SA
J01CE01	BENZYL PENICILLINUM		PULB. PT. SOL. INJ.	400000 ui
PENICILINĂ G SODICA		400000 ui		ANTIBIOTICE SA
J01CE01	BENZYL PENICILLINUM		PULB. PT. SOL. INJ.	400000 ui
PENICILINĂ G POTASICĂ		400000 ui		ANTIBIOTICE SA

576	J01CE08	BENZATHINI BENZYL	PENICILLINUM			
J01CE08	BENZATHINI BENZYL	PENICILLINUM	PULB. PT. SUSP. INJ.		1200000 ui	
MOLDAMIN(R)		1200000 ui		ANTIBIOTICE SA		
J01CE08	BENZATHINI BENZYL	PENICILLINUM	PULB. PT. SUSP. INJ.		600000 ui	
MOLDAMIN(R)		600000 ui		ANTIBIOTICE SA		
577	J01DD08	CEFIXIMUM				
J01DD08	CEFIXIMUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml	
SUPRAX		100 mg/5 ml		GEDEON RICHTER LTD.		
J01DD08	CEFIXIMUM		CAPS.		200 mg	
EFICEF(R) 200 mg		200 mg		ANTIBIOTICE SA		
J01DD08	CEFIXIMUM		COMPR. FILM.		200 mg	
SUPRAX		200 mg		GEDEON RICHTER LTD.		
578	J01FA01	ERYTHROMYCINUM				
J01FA01	ERYTHROMYCINUM		COMPR.		200 mg	
ERITROMAGIS 200 mg		200 mg		ARENA GROUP SA		
ERITROMICINĂ 200 mg		200 mg		ANTIBIOTICE SA		
ERITROMICINĂ EUROPHARM 200 mg		200 mg		EUROPHARM SA		
ERITROMICINĂ SANDOZ 200 mg		200 mg		SANDOZ S.R.L.		
COMPRIMATE						
J01FA01	ERYTHROMYCINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		200 mg/5 ml	
ERITRO 200		200 mg/5 ml		LEK PHARMATECH SRL		
579	J01FA10	AZITHROMYCINUM				
Prescriere limitată: Infecții genitale necomplicate cu Chlamydia trachomatis.						
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.						
J01FA10	AZITHROMYCINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml	
AZITROMICINA SANDOZ 100 mg/5 ml		100 mg/5 ml		SANDOZ SRL		
J01FA10	AZITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		125 mg	
SUMAMED 125 mg		125 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
J01FA10	AZITHROMYCINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		200 mg/5 ml	
AZITROMICINA SANDOZ 200 mg/5 ml		200 mg/5 ml		SANDOZ SRL		
J01FA10	AZITHROMYCINUM		PULB. + SOLV. SUSP. ORALĂ		200 mg/5 ml	
AZITROX 200 mg/5 ml		200 mg/5 ml		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.		
J01FA10	AZITHROMYCINUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		200 mg/5 ml	
SUMAMED FORTE		200 mg/5 ml		PLIVA LJUBLIJANA D.O.O.		
J01FA10	AZITHROMYCINUM		CAPS.		250 mg	
AZATRIL 250 mg		250 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD		
J01FA10	AZITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		250 mg	
AZITROMICINA SANDOZ 250 mg		250 mg		SANDOZ S.R.L.		
COMPRIMATE FILMATE						
AZITROX(R) 250		250 mg		ZENTIVA AS		
J01FA10	AZITHROMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		500 mg	
SUMAMED(R)		500 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.		
J01FA10	AZITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		500 mg	
AZITROMICINA SANDOZ 500 mg		500 mg		SANDOZ S.R.L.		
COMPRIMATE FILMATE						
AZITROX(R) 500		500 mg		ZENTIVA AS		
AZRO(R) 500 mg		500 mg		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.		

SUMAMED 500 mg	500 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
ZITROCIN 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
J01FA10 AZITHROMYCINUM		GRAN. ELIB. PREL. PT. SUSP. ORALĂ		2 g
ZMAX 2 g	2 g		PFIZER EUROPE MA EEIG	
580 J01MA02	CIPROFLOXACINUM			
Prescriere limitată: Gonoreea.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		250 mg
CIFRAN	250 mg		RANBAXY UK LIMITED	
CIPHIN 250	250 mg		ZENTIVA A.S.	
CIPRINOL 250 mg	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
CIPROCIN 250 mg	250 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg	250 mg		ALKALOID D.O.O.	
CIPROLEN(R) 250 mg	250 mg		AC HELCOR SRL	
CIPROLET 250 mg	250 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
CIPROZONE 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CUMINOL 250 mg	250 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		100 mg/10 ml
CIPRINOL(R)	100 mg/10 ml		KRKA D.D.	
CIPROFLOXACINA 100 mg/10 ml	100 mg/10 ml		SICOMED SA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		100 mg/50 ml
CIPRINOL	100 mg/50 ml		KRKA D.D. NOVO MESTO	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		200 mg/100 ml
CIPRINOL	200 mg/100 ml		KRKA D.D. NOVO MESTO	
CIPROBAY(R) 200	200 mg/100 ml		BAYER HEALTHCARE AG	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		CAPS.		250 mg
EUCIPRIN	250 mg		EUROPHARM SA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		250 mg
CIFRAN	250 mg		RANBAXY UK LIMITED	
CIPHIN 250	250 mg		ZENTIVA A.S.	
CIPRINOL 250 mg	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
CIPROCIN 250 mg	250 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg	250 mg		ALKALOID D.O.O.	
CIPROLEN(R) 250 mg	250 mg		AC HELCOR SRL	
CIPROLET 250 mg	250 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
CIPROZONE 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CUMINOL 250 mg	250 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
CIPROBAY(R) 400	2 mg/ml		BAYER HEALTHCARE AG	
UFEXIL	2 mg/ml		DEMO SA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		400 mg/200 ml
CIPRINOL(R)	400 mg/200 ml		KRKA D.D.	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		500 mg
CIFRAN	500 mg		RANBAXY UK LIMITED	
CIPHIN 500	500 mg		ZENTIVA A.S.	
CIPRINOL 500 mg	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
CIPRO QUIN(R)	500 mg		ANTIBIOTICE SA	

CIPROBAY (R) 500	500 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
CIPROCIN 500 mg	500 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
CIPRODAR	500 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
CIPROFLOXACINA ALKALOID 500 mg	500 mg		ALKALOID D.O.O.	
CIPROLEN (R) 500 mg	500 mg		AC HELCOR SRL	
CIPROLET 500 mg	500 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
CIPROZONE FORTE 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CUMINOL 500 mg	500 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
SIFLOKS (R)	500 mg		ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		750 mg
CIPRINOL 750 mg	750 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
SUBLISTA C1-G31A BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ.				
Protocol: L034K				
582 L04AA12	INFLIXIMABUM ****			
L04AA12 INFLIXIMABUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		100 mg
REMICADE 100 mg	100 mg		CENTOCOR B.V.	
583 L04AA17	ADALIMUMABUM ****			
L04AA17 ADALIMUMABUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		40 mg
HUMIRA 40 mg	40 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
SUBLISTA C1-G31B POLIARTRITA REUMATOIDĂ.				
Protocol: L043M				
584 L01XC02	RITUXIMABUM ****			
L01XC02 RITUXIMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.		10 mg/ml
MABTHERA 100 mg	10 mg/ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
MABTHERA 500 mg	10 mg/ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
585 L04AA11	ETANERCEPTUM ****			
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
586 L04AA12	INFLIXIMABUM ****			
L04AA12 INFLIXIMABUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		100 mg
REMICADE 100 mg	100 mg		CENTOCOR B.V.	
587 L04AA17	ADALIMUMABUM ****			
L04AA17 ADALIMUMABUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		40 mg
HUMIRA 40 mg	40 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
SUBLISTA C1-G31C ARTROPATIA PSORIAZICĂ.				
Protocol: L040M				
589 L04AA11	ETANERCEPTUM ****			

L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	25 mg
ENBREL	25 mg	25 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ	50 mg
ENBREL	50 mg	50 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	25 mg
ENBREL	25 mg	25 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ	50 mg
ENBREL	50 mg	50 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	25 mg
ENBREL	25 mg	25 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	50 mg
ENBREL	50 mg	50 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
590	L04AA12	INFLIXIMABUM ****		
L04AA12	INFLIXIMABUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	100 mg
REMICADE	100 mg	100 mg	CENTOCOR B.V.	
591	L04AA17	ADALIMUMABUM ****		
L04AA17	ADALIMUMABUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	40 mg
HUMIRA	40 mg	40 mg	ABBOTT LABORATORIES LTD.	
SUBLISTA C1-G31D SPONDILITA ANKILOZANTĂ. Protocol: L041M				
592	L04AA11	ETANERCEPTUM ****		
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	25 mg
ENBREL	25 mg	25 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ	50 mg
ENBREL	50 mg	50 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	25 mg
ENBREL	25 mg	25 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ	50 mg
ENBREL	50 mg	50 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	25 mg
ENBREL	25 mg	25 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	50 mg
ENBREL	50 mg	50 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
593	L04AA12	INFLIXIMABUM ****		
L04AA12	INFLIXIMABUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	100 mg
REMICADE	100 mg	100 mg	CENTOCOR B.V.	
594	L04AA17	ADALIMUMABUM ****		
L04AA17	ADALIMUMABUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	40 mg
HUMIRA	40 mg	40 mg	ABBOTT LABORATORIES LTD.	
SUBLISTA C1-G31E ARTRITA JUVENILĂ. Protocol: L039M				
595	L04AA11	ETANERCEPTUM ****		
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	25 mg
ENBREL	25 mg	25 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ	50 mg
ENBREL	50 mg	50 mg	WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11	ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	25 mg

ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
SUBLISTA C1-G31F PSORIAZIS CRONIC SEVER (PLĂCI).				
Protocol: L044L				
596	L04AA11	ETANERCEPTUM ****		
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
597	L04AA12	INFLIXIMABUM ****		
L04AA12 INFLIXIMABUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		100 mg
REMICADE 100 mg	100 mg		CENTOCOR B.V.	
598	L04AA21	EFALIZUMABUM ****		
L04AA21 EFALIZUMABUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ		100 mg/ml
RAPTIVA 100 mg/ml	100 mg/ml		SERONO EUROPE LTD.	
599	L04AA17	ADALIMUMABUM ****		
L04AA17 ADALIMUMABUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		40 mg
HUMIRA 40 mg	40 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
SUBLISTA C2-P1: PROGRAMUL NAȚIONAL DE BOLI TRANSMISIBILE. A) SUBPROGRAMUL DE TRATAMENT ȘI MONITORIZARE A PERSOANELOR CU INFECȚIE HIV /SIDA ȘI TRATAMENTUL POSTEXPUNERE				
600	J05AE01	SAQUINAVIRUM		
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J05AE01 SAQUINAVIRUM		CAPS.		200 mg
INVIRASE 200 mg	200 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
J05AE01 SAQUINAVIRUM		COMPR. FILM.		500 mg
INVIRASE 500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
601	J05AE02	INDINAVIRUM		
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J05AE02 INDINAVIRUM		CAPS.		200 mg
CRIXIVAN 200 mg	200 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD.	

J05AE02	INDINAVIRUM		CAPS.		400 mg
CRIXIVAN	400 mg	400 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD.	
602	J05AE03	RITONAVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AE03	RITONAVIRUM		CAPS. MOI		100 mg
NORVIR	100 mg	100 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
603	J05AE04	NELFINAVIRUM			
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AE04	NELFINAVIRUM		COMPR. FILM.		250 mg
VIRACEPT	250 mg	250 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
J05AE04	NELFINAVIRUM		PULB. PT. SOL. ORALĂ		50 mg/g
VIRACEPT	50 mg/g	50 mg/g		ROCHE REGISTRATION LTD.	
605	J05AE06	LOPINAVIRUM+RITONAVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV cu două sau mai multe antiretrovirale la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AE06	LOPINAVIRUM+RITONAVIRUM		CAPS. MOI		133.3 mg/33.3 mg
KALETRA	133,3 mg/33,3 mg	133.3 mg/33.3 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
J05AE06	LOPINAVIRUM+RITONAVIRUM		COMPR. FILM.		200 mg/50 mg
KALETRA	200 mg/50 mg	200 mg/50 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
J05AE06	LOPINAVIRUM+RITONAVIRUM		SOL. ORALĂ		80 mg/ml+20 mg/ml
KALETRA	80 mg/ml+20 mg/ml	80 mg/ml+20 mg/ml		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
606	J05AE07	FOSAMPRENAVIRUM **			
J05AE07	FOSAMPRENAVIRUM		COMPR. FILM.		700 mg
TELZIR	700 mg	700 mg		GLAXO GROUP LTD.	
607	J05AE08	ATAZANAVIRUM			
Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV cu două sau mai multe antiretrovirale la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AE08	ATAZANAVIRUM		CAPS.		150 mg
REYATAZ	150 mg	150 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	
J05AE08	ATAZANAVIRUM		CAPS.		200 mg
REYATAZ	200 mg	200 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	
608	J05AE09	TIPRANAVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV concomitent cu 200 mg ritonavir de două ori pe zi la adulți experimentați cu					
evidența replicării virale (încărcare virală > 10.000 copii per mL) și/sau celule CD4 < 500 pe mm cub. Pacienții trebuie să fi avut eșec terapeutic sau rezistența la 3 regimuri ARV diferite care au inclus: cel puțin 1 inhibitor de non-nucleozid revers transcripază și cel puțin 1 inhibitor de nucleozid revers transcripază și cel puțin 2 inhibitori de protează					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					

J05AE09	TIPRANAVIRUM		CAPS. MOI	250 mg
APTIVUS	250 mg	250 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INTERNAȚIONAL GMBH
609	J05AE10	DARUNAVIRUM **		

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV concomitent cu 200 mg ritonavir de două ori pe zi la adulți experimentați cu

evidența replicării virale (încărcare virală > 10.000 copii per mL) și/sau celule CD4 < 500 pe mm cub. Pacienții trebuie să fi avut eșec terapeutic sau rezistența la 3 regimuri ARV diferite care au inclus: cel puțin 1 inhibitor de non-nucleozid revers transcripază și cel puțin 1 inhibitor de nucleozid revers transcripază și cel puțin 2 inhibitori de protează

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE10	DARUNAVIRUM		COMPR. FILM.	300 mg
PREZISTA	300 mg	300 mg		JANSSEN-CILAG INTERNAȚIONAL NV
610	J05AF01	ZIDOVUDINUM		

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF01	ZIDOVUDINUM		CAPS.	100 mg
RETROVIR (R)		100 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
J05AF01	ZIDOVUDINUM		SOL. ORALĂ	1%
RETROVIR (R)		1%		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
611	J05AF02	DIDANOSINUM		

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF02	DIDANOSINUM		CAPS. GASTROREZ.	125 mg
VIDEX EC	125 mg	125 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
J05AF02	DIDANOSINUM		CAPS. GASTROREZ.	200 mg
VIDEX EC	200 mg	200 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
J05AF02	DIDANOSINUM		CAPS. GASTROREZ.	250 mg
VIDEX EC	250 mg	250 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
J05AF02	DIDANOSINUM		CAPS. GASTROREZ.	400 mg
VIDEX EC	400 mg	400 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
612	J05AF04	STAVUDINUM		

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF04	STAVUDINUM		CAPS.	15 mg
ZERIT	15 mg	15 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
J05AF04	STAVUDINUM		CAPS.	20 mg
ZERIT	20 mg	20 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
J05AF04	STAVUDINUM		CAPS.	30 mg
ZERIT	30 mg	30 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
J05AF04	STAVUDINUM		CAPS.	40 mg
ZERIT	40 mg	40 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
613	J05AF05	LAMIVUDINUM		

J05AF05	LAMIVUDINUM		COMPR. FILM.	100 mg
ZEFFIX	100 mg	100 mg		GLAXO GROUP LTD.

J05AF05	LAMIVUDINUM		SOL. ORALĂ		10 mg/ml
	EPIVIR 10 mg/ml	10 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM		COMPR. FILM.		150 mg
	EPIVIR 150 mg	150 mg		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM		SOL. ORALĂ		5 mg/ml
	ZEFFIX 5 mg/ml	5 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
614	J05AF06	ABACAVIRUM			
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AF06	ABACAVIRUM		SOL. ORALĂ		20 mg/ml
	ZIAGEN 20 mg/ml	20 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF06	ABACAVIRUM		COMPR. FILM.		300 mg
	ZIAGEN 300 mg	300 mg		GLAXO GROUP LTD.	
615	J05AF07	TENOFOVIRUM DISOPROXIL FUMARATE			
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AF07	TENOFOVIRUM DISOPROXIL FUMARATE		COMPR. FILM.		245 mg
	VIREAD 245 mg	245 mg		GILEAD SCIENCE INTERNAȚIONAL LIMITED	
616	J05AF09	EMTRICITABINUM			
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AF09	EMTRICITABINUM		CAPS.		200 mg
	EMTRIVA 200 mg	200 mg		GILEAD SCIENCE INTERNAȚIONAL LIMITED	
617	J05AG01	NEVIRAPINUM			
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AG01	NEVIRAPINUM		COMPR.		200 mg
	VIRAMUNE 200 mg	200 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
J05AG01	NEVIRAPINUM		SUSP. ORALĂ		50 mg/5 ml
	VIRAMUNE 50 mg/ml	50 mg/5 ml		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
618	J05AG03	EFAVIRENZUM			
Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J05AG03	EFAVIRENZUM		CAPS.		100 mg
	STOCRIN 100 mg	100 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD.	
J05AG03	EFAVIRENZUM		CAPS.		50 mg
	STOCRIN 50 mg	50 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD.	
J05AG03	EFAVIRENZUM		COMPR. FILM.		50 mg
	STOCRIN 50 mg	50 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD.	
J05AG03	EFAVIRENZUM		COMPR. FILM.		600 mg
	STOCRIN 600 mg	600 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD.	
619	J05AR01	ZIDOVUDINUM+LAMIVUDINUM **			

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AR01	ZIDOVUDINUM+LAMIVUDINUM	COMPR. FILM.	150 mg/300 mg
COMBIVIR	150 mg/300 mg	150 mg/300 mg	GLAXO GROUP LTD.
620	J05AR02	ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM **	

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții în vârstă de peste 12 ani și cu greutate corporală > de 40 kg. cu: celule

CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AR02	ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM	COMPR. FILM.	600 mg/300 mg
KIVEXA	600 mg/300 mg	600 mg/300 mg	GLAXO GROUP LTD.
621	J05AR04	ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM+ZIDOVUDINUM **	

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții în vârstă de peste 12 ani și cu greutate corporală > de 40 kg. cu: celule

CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AR04	ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM+ZIDOVUDINUM	COMPR. FILM.	300 mg/150 mg/300 mg
TRIZIVIR	300 mg/150 mg/300 mg	300 mg/150 mg/300 mg	GLAXO GROUP LTD.
622	J05AX07	ENFUVRTIDUM **	

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV la pacienți experimentați cu eșec la tratament caracterizat prin: evidența

replicării virale în timpul terapiei antiretrovirale continue sau intoleranței la medicamentele ARV anterior administrate. Pacienții au avut eșec terapeutic sau rezistența la 3 regimuri ARV diferite care au inclus: cel puțin 1 inhibitor de non-nucleozid revers transcripază și cel puțin 1 inhibitor de nucleozid revers transcripază și cel puțin 2 inhibitori de protează.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AX07	ENFUVRTIDUM	PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	90 mg/ml
FUZEON	90 mg/ml	90 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.
623	A07AA11	RIFAXIMINUM	

A07AA11	RIFAXIMINUM	COMPR. FILM.	200 mg
---------	-------------	--------------	--------

NORMIX	200 mg	200 mg	ALFA WASSERMANN SPA
--------	--------	--------	---------------------

624	D01AC02	MICONAZOLUM	
D01AC02	MICONAZOLUM	CREMA	20 mg/g

MICONAL	ECOBI	20 mg/g	FARMACEUTICI ECOBI S.A.S
---------	-------	---------	--------------------------

D01AC02	MICONAZOLUM	CREMA	2%
---------	-------------	-------	----

MEDACTER		2%	FARAN LABORATORIES S.A.
----------	--	----	-------------------------

MICONAZOL	NITRAT 2%	2%	SLAVIA PHARM SRL
-----------	-----------	----	------------------

D01AC02	MICONAZOLUM	GEL	2%
---------	-------------	-----	----

DERMOZOL		2%	PHARCO IMPEX 93 S.R.L.
----------	--	----	------------------------

625	D06BB03	ACICLOVIRUM	
D06BB03	ACICLOVIRUM	CREMA	50 mg/g

ACICLOVIR	HYPERION	50 mg/g	HYPERION S.A.
-----------	----------	---------	---------------

ACIKLOVIR	CREMA	50 mg/g	A & G MED TRADING S.R.L.
-----------	-------	---------	--------------------------

D06BB03	ACICLOVIRUM	CREMA	5%
---------	-------------	-------	----

ACICLOVIR		5%	OZONE LABORATORIES LTD.
-----------	--	----	-------------------------

ACICLOVIR	5%	5%	GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
-----------	----	----	---------------------------

CLOVIRAL (R) 5%	5%		ANTIBIOTICE SA	
ZOVIRAX	5%		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
626 G01AF04	MICONAZOLUM			
G01AF04 MICONAZOLUM		CAPS. MOI VAG.		1,2 g
MICONAL ECOBI	1,2 g		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
G01AF04 MICONAZOLUM		SUPOZ. VAG.		200 mg
MYCOHEAL 200	200 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
G01AF04 MICONAZOLUM		CREMA VAG.		20 mg/g
MICONAL ECOBI	20 mg/g		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
G01AF04 MICONAZOLUM		SOL. VAGINALA		2 mg/ml
MICONAL ECOBI	2 mg/ml		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
G01AF04 MICONAZOLUM		OVULE		50 mg
MICONAL ECOBI	50 mg		FARMACEUTICI ECOBI S.A.S	
G01AF04 MICONAZOLUM		CREMA VAG.		2%
MEDACTER	2%		FARAN LABORATORIES S.A.	
MYCOHEAL	2%		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.	
627 J01CF04	OXACILLINUM			
J01CF04 OXACILLINUM		CAPS.		250 mg
OXACILINA	250 mg		FARMACOM SA	
OXACILINA 250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA	
OXACILINA ARENA 250 mg	250 mg		ARENA GROUP SA	
OXACILINA FARMEX 250 mg	250 mg		FARMEX COMPANY SRL	
OXACILINA SANDOZ 250 mg	250 mg		SANDOZ SRL	
J01CF04 OXACILLINUM		CAPS.		500 mg
OXACILINA 500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
OXACILINA ARENA 500 mg	500 mg		ARENA GROUP SA	
OXACILINA FORTE 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
OXACILINA SANDOZ 500 mg	500 mg		SANDOZ SRL	
OXALIN 500 mg	500 mg		EUROPHARM SA	
J01CF04 OXACILLINUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF. I.M./I.V.		500 mg
OXACILINA ANTIBIOTICE 500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
J01CF04 OXACILLINUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.I.M./I.V.		1 g
OXACILINA ANTIBIOTICE 1 g	1 g		ANTIBIOTICE SA	
J01CF04 OXACILLINUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.I.M./I.V.		250 mg
OXACILINA ANTIBIOTICE 250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA	
628 J01CR01	AMPICILLINUM + SULBACTAM			
J01CR01 AMPICILLINUM + SULBACTAM		PULB. PT. SOL. INJ.		1 g+500 mg
AMPIPLUS (R) 1,5 g	1 g+500 mg		ANTIBIOTICE SA	
629 J01CR02	AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM			
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată la infecțiilor bacteriene atunci când este suspectată rezistența la amoxicilină.				
Infecții la care este dovedită rezistența la amoxicilină.				
A fost raportată hepatotoxicitate la acest medicament.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		1,2 g
AMOXIPLUS 1,2 g	1,2 g		ANTIBIOTICE SA	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. FILM.		1000 mg

MEDOCLAV 1000 mg	1000 mg	MEDOCHEMIE LTD.	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	1000 mg+200 mg
AUGMENTIN INTRAVENOS 1,2 g	1000 mg+200 mg	BEECHAM GROUP PLC	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.	1062,5 mg
AUGMENTIN(TM) SR	1062,5 mg	BEECHAM GROUP PLC	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	125 mg+31,25/5ml
MEDOCLAV 156,25 mg/5 ml	125 mg+31,25/5 ml	MEDOCHEMIE LTD.	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	156,25 mg/5 ml
AMOKSIKLAV 156,25 mg/5 ml	156,25 mg/5 ml	LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
BIOCLAVID 156,25 mg/5 ml	156,25 mg/5 ml	SANDOZ GMBH	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SOL. PERF.	2000 mg+200 mg
AUGMENTIN INTRAVENOS 2,2 g	2000 mg+200 mg	BEECHAM GROUP PLC	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. DISP.	250/62,5 mg
FORCID SOLUTAB 250/62,5	250/62,5 mg	ASTELLAS PHARMA EUROPE BV	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. FILM.	250 mg+125 mg
MEDOCLAV 375 mg	250 mg+125 mg	MEDOCHEMIE LTD.	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	250 mg+62,5 mg/5 ml
MEDOCLAV FORTE 312,5 mg/5 ml	250 mg+62,5 mg/5 ml	MEDOCHEMIE LTD.	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	312,5 mg/5 ml
BIOCLAVID 312,5 mg/5 ml	312,5 mg/5 ml	SANDOZ GMBH	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	312,5 mg/5 ml
AMOKSIKLAV 312,5 mg/5 ml	312,5 mg/5 ml	LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
ENHANCIN 312,5 mg/5 ml	312,5 mg/5 ml	RANBAXY UK LIMITED	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	400 mg+57 mg/5 ml
AUGMENTIN BIS	400 mg+57 mg/5 ml	SMITHKLINE BEECHAM PLC	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. DISP.	500/125 mg
FORCID SOLUTAB 500/125	500/125 mg	ASTELLAS PHARMA EUROPE BV	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. FILM.	500 mg+125 mg
AUGMENTIN 625 mg	500 mg+125 mg	BEECHAM GROUP PLC	
MEDOCLAV 625 mg	500 mg+125 mg	MEDOCHEMIE LTD.	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	600 mg
AMOXIPLUS 600 mg	600 mg	ANTIBIOTICE SA	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. FILM.	625 mg
AMOKSIKLAV 2 x 625 mg	625 mg	LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
BIOCLAVID 625 mg	625 mg	SANDOZ GMBH	
ENHANCIN 625 mg	625 mg	RANBAXY UK LIMITED	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	642.90 mg/5 ml
AUGMENTIN(R) ES	642.90 mg/5 ml	SMITHKLINE BEECHAM PLC	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. DISP.	875 mg+125 mg
FORCID SOLUTAB 875/125	875 mg+125 mg	ASTELLAS PHARMA EUROPE BV	
J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		COMPR. FILM.	875 mg+125 mg
AUGMENTIN 1 g	875 mg+125 mg	BEECHAM GROUP PLC	
630 J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM		
J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	LIOF. PT. SOL. INJ.	
TAZOCIN 2,25		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
TAZOCIN 4,5		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
631 J01CR50	COMBINAȚII (CEFOPERAZONUM+SULBACTAM)		

J01CR50	COMBINAȚII (CEFOPERAZONUM+SULBACTAM)		PULB. PT. SOL. INJ.	1 g+1 g
	SULPERAZON(R) 2 g	1 g+1 g		PFIZER EUROPE MA EEIG
632	J01DD04	CEFTRIAXONUM		
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ.	0,5 g
NOVOSEF	0,5 g i.v.	0,5 g		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ.	1 g
LENDACIN	1 g	1 g		LEK PHARMACEUTICALS D.D.
NOVOSEF	1 g i.m.	1 g		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
NOVOSEF	1 g i.v.	1 g		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	1 g
CEFORT	1 g	1 g		ANTIBIOTICE SA
CEFTRIAXON	1 g	1 g		OZONE LABORATORIES LTD.
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ.	250 mg
LENDACIN	250 mg	250 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	250 mg
CEFORT	250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	2 g
CEFORT	2 g	2 g		ANTIBIOTICE SA
MEDAXONE	2 g	2 g		MEDOCHEMIE LTD.
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. PERF.	2 g
ROCEPHIN(R)		2 g		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	500 mg
CEFORT	500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE SA
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ.	0,5 g
NOVOSEF	0,5 g i.v.	0,5 g		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	500 mg
CEFORT	500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE SA
J01DD04	CEFTRIAXONUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ./PERF.	0,5 g
NOVOSEF	0,5 g i.m.	0,5 g		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
633	J01DD08	CEFIXIMUM		
J01DD08	CEFIXIMUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ	100 mg/5 ml
SUPRAX		100 mg/5 ml		GEDEON RICHTER LTD.
J01DD08	CEFIXIMUM		CAPS.	200 mg
EFICEF(R)	200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA
J01DD08	CEFIXIMUM		COMPR. FILM.	200 mg
SUPRAX		200 mg		GEDEON RICHTER LTD.
634	J01DD12	CEFOPERAZONUM		
J01DD12	CEFOPERAZONUM		PULB. PT. SOL. INJ.	1 g
LYZONE	1 g	1 g		MEDICAROM GROUP S.R.L.
MEDOCEF	1 g	1 g		MEDOCHEMIE LTD.
J01DD12	CEFOPERAZONUM		PULB. PT. SOL. INJ.	2 g
LYZONE	2 g	2 g		MEDICAROM GROUP S.R.L.
MEDOCEF	2 g	2 g		MEDOCHEMIE LTD.
J01DD12	CEFOPERAZONUM		PULB. PT. SOL. INJ.	500 mg
CEFOZON	500 mg	500 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
J01DD12	CEFOPERAZONUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.I.M./I.V.	1 g

CEFOZON 1 g	1 g		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
635 J01DE02	CEFPIROMUM			
J01DE02 CEFPIROMUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		1 g
CEFROM(R) 1 g	1 g		LAB. AVENTIS	
J01DE02 CEFPIROMUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		2 g
CEFROM(R) 2 g	2 g		LAB. AVENTIS	
636 J01DH02	MEROPENEMUM			
J01DH02 MEROPENEMUM		PULB. PT. SOL. INJ. I.V./PERF.		1 g
MERONEM IV 1 g	1 g		ASTRAZENECA UK LTD.	
J01DH02 MEROPENEMUM		PULB. PT. SOL. INJ. I.V./PERF.		500 mg
MERONEM IV 500 mg	500 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
637 J01DH51	IMIPENEMUM + CILASTATINUM			
J01DH51 IMIPENEMUM + CILASTATINUM		PULB. PT. SOL. PERF.		
TIENAM I.V.			MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
638 J01EE01	SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM			
Există un risc crescut de reacție adversă severă la administrarea acestui medicament la persoane în vârstă.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM		SUSP. ORALĂ		200 mg/40 mg/5 ml
EPITRIM	200 mg/40 mg/5 ml		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM		SIROP		25 mg/5 mg/ml
SUMETROLIM	25 mg/5 mg/ml		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM		COMPR.		400 mg/80 mg
BISEPTRIM	400 mg/80 mg		EUROPHARM SA	
CO - TRIM ELL	400 mg/80 mg		ARENA GROUP S.A.	
SUMETROLIM	400 mg/80 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
TAGREMIN	400 mg/80 mg		ZENTIVA S.A.	
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM		SOL. PERF.		400 mg/80 mg
SEPTRIN	400 mg/80 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
639 J01FA02	SPIRAMYCINUM			
J01FA02 SPIRAMYCINUM		COMPR. FILM.		1,5 M ui
ROVAMYCINE (R) 1,5 Mil. UI	1,5 M ui		LAB. AVENTIS	
J01FA02 SPIRAMYCINUM		COMPR. FILM.		3 M ui
ROVAMYCINE (R) 3 Mil. UI	3 M ui		LAB. AVENTIS	
640 J01FA06	ROXITHROMYCINUM			
J01FA06 ROXITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		150 mg
ROKSOLIT	150 mg		ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS	
ROXAMED(R) 150	150 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
641 J01FA09	CLARITHROMYCINUM			
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
FROMLID(R) 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		KRKA D.D.	
KLABAX 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
KLACID(R)	125 mg/5 ml		ABBOTT SPA	
LEKOKLAR 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		SANDOZ S.R.L.	

J01FA09 CLARITHROMYCINUM CLAR 250	250 mg	COMPR. FILM.	MEDICAROM GROUP S.R.L.	250 mg
CLARITROMICINA 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FROMILID 250	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
KLABAX 250 mg	250 mg		TERAPIA S.A.	
KLACID(R)	250 mg		ABBOTT SPA	
KLERIMED(R) 250	250 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
LEKOKLAR(R) 250 mg	250 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM KLABAX 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml	GRAN. PT. SUSP. ORALĂ	TERAPIA S.A.	250 mg/5 ml
LEKOKLAR 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		SANDOZ SRL	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM CLAR 500	500 mg	COMPR. FILM.	MEDICAROM GROUP S.R.L.	500 mg
CLARITROMICINA 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FROMILID 500	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
KLABAX 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
KLERIMED(R) 500	500 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
LEKOKLAR(R) 500 mg	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM KLABAX MR 500 mg	500 mg	COMPR. FILM. ELIB. MODIF.	TERAPIA S.A.	500 mg
LEKOKLAR XL 500 mg	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM FROMILID(R) UNO	500 mg	COMPR. FILM. ELIB. PREL.	KRKA D.D.	500 mg
KLACID SR	500 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM KLACID I.V.	500 mg	LIOF. PT. SOL. PERF.	ABBOTT LABORATORIES LTD.	500 mg
642 J01FA10 AZITHROMYCINUM				
J01FA10 AZITHROMYCINUM AZITROMICINA SANDOZ 100 mg/5 ml	100 mg/5 ml	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	SANDOZ SRL	100 mg/5 ml
J01FA10 AZITHROMYCINUM SUMAMED 125 mg	125 mg	COMPR. FILM.	PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	125 mg
J01FA10 AZITHROMYCINUM AZITROMICINA SANDOZ 200 mg/5 ml	200 mg/5 ml	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	SANDOZ SRL	200 mg/5 ml
J01FA10 AZITHROMYCINUM AZITROX 200 mg/5 ml	200 mg/5 ml	PULB. + SOLV. SUSP. ORALĂ	ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.	200 mg/5 ml
J01FA10 AZITHROMYCINUM SUMAMED FORTE	200 mg/5 ml	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	PLIVA LJUBLIJANA D.O.O.	200 mg/5 ml
J01FA10 AZITHROMYCINUM AZATRIL 250 mg	250 mg	CAPS.	BALKANPHARMA RAZGRAD AD	250 mg
J01FA10 AZITHROMYCINUM AZITROMICINA SANDOZ 250 mg	250 mg	COMPR. FILM.	SANDOZ S.R.L.	250 mg
COMPRIMATE FILMATE AZITROX(R) 250	250 mg		ZENTIVA AS	
J01FA10 AZITHROMYCINUM AZITROMICINA SANDOZ 500 mg	500 mg	COMPR. FILM.	SANDOZ S.R.L.	500 mg
COMPRIMATE FILMATE AZITROX(R) 500	500 mg		ZENTIVA AS	

AZRO(R) 500 mg	500 mg		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.	
SUMAMED 500 mg	500 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
ZITROCIN 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
J01FA10 AZITHROMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		500 mg
SUMAMED(R)	500 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
J01FA10 AZITHROMYCINUM		GRAN. ELIB. PREL. PT. SUSP. ORALĂ		2 g
ZMAX 2 g	2 g		PFIZER EUROPE MA EEIG	
643 J01GB03	GENTAMICINUM			
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. INJ.		40 mg/ml
GENTAMICIN KRKA	40 mg/ml		KRKA D.D. NOVO MESTO	
GENTAMICINA SANDOZ(R) 40 mg/ml	40 mg/ml		SANDOZ GMBH	
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. INJ.		40 mg/ml
GENTAMICIN KRKA	40 mg/ml		KRKA D.D. NOVO MESTO	
GENTAMICINA SANDOZ(R) 40 mg/ml	40 mg/ml		SANDOZ GMBH	
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. PARENT.		40 mg/ml
LYRAMYCIN	40 mg/ml		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. INJ.		80 mg/2 ml
GENTAMICIN KRKA	80 mg/2 ml		KRKA D.D. NOVO MESTO	
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. INJ.		80 mg/2 ml
PAN - GENTAMICINE	80 mg/2 ml		LAB. PANPHARMA	
644 J01GB06	AMIKACINUM			
J01GB06 AMIKACINUM		SOL. INJ.		100 mg/2 ml
AMIKOZIT(R) 100 mg/2 ml	100 mg/2 ml		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.	
J01GB06 AMIKACINUM		SOL. INJ.		250 mg/ml
AMIKIN	250 mg/ml		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
J01GB06 AMIKACINUM		SOL. INJ.		500 mg/2 ml
AMIKOZIT(R) 500 mg/2 ml	500 mg/2 ml		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.	
645 J01GB07	NETILMICINUM			
J01GB07 NETILMICINUM		SOL. INJ.		150 mg/1,5 ml
NETROMYCINE(R)	150 mg/1,5 ml		SCHERING PLOUGH EUROPE	
J01GB07 NETILMICINUM		SOL. INJ.		200 mg/2 ml
NETROMYCINE(R)	200 mg/2 ml		SCHERING PLOUGH EUROPE	
J01GB07 NETILMICINUM		SOL. INJ.		50 mg/2 ml
NETROMYCINE(R)	50 mg/2 ml		SCHERING PLOUGH EUROPE	
646 J01MA01	OFLOXACINUM			
J01MA01 OFLOXACINUM		COMPR. FILM.		200 mg
OFLOXACIN 200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
OFLOXIN 200	200 mg		ZENTIVA AS	
ZANOCIN	200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J01MA01 OFLOXACINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		400 mg
ZANOCIN(R) OD 400	400 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
647 J01MA02	CIPROFLOXACINUM			
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		100 mg/10 ml
CIPRINOL(R)	100 mg/10 ml		KRKA D.D.	
CIPROFLOXACINA 100 mg/10 ml	100 mg/10 ml		SICOMED SA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		100 mg/50 ml
CIPRINOL	100 mg/50 ml		KRKA D.D. NOVO MESTO	

J01MA02 CIPROFLOXACINUM CIPRINOL	200 mg/100 ml	SOL. PERF.	KRKA D.D. NOVO MESTO	200 mg/100 ml
CIPROBAY (R) 200	200 mg/100 ml		BAYER HEALTHCARE AG	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM EUCIPRIN	250 mg	CAPS.	EUROPHARM SA	250 mg
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CIFRAN	250 mg	COMPR. FILM.	RANBAXY UK LIMITED	250 mg
CIPHIN 250	250 mg		ZENTIVA A.S.	
CIPRINOL 250 mg	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
CIPROCIN 250 mg	250 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
CIPROFLOXACIN 250 mg	250 mg		LAROPHARM SRL	
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg	250 mg		ALKALOID D.O.O.	
CIPROLEN (R) 250 mg	250 mg		AC HELCOR SRL	
CIPROLET 250 mg	250 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
CIPROZONE 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CUMINOL 250 mg	250 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CIPROBAY (R) 400	2 mg/ml	SOL. PERF.	BAYER HEALTHCARE AG	2 mg/ml
UFEXIL	2 mg/ml		DEMO SA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CIPRINOL (R)	400 mg/200 ml	SOL. PERF.	KRKA D.D.	400 mg/200 ml
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CIFRAN	500 mg	COMPR. FILM.	RANBAXY UK LIMITED	500 mg
CIPHIN 500	500 mg		ZENTIVA A.S.	
CIPRINOL 500 mg	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
CIPRO QUIN (R)	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
CIPROBAY (R) 500	500 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
CIPROCIN 500 mg	500 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
CIPRODAR	500 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
CIPROFLOXACINA ALKALOID 500 mg	500 mg		ALKALOID D.O.O.	
CIPROLEN (R) 500 mg	500 mg		AC HELCOR SRL	
CIPROLET 500 mg	500 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
CIPROZONE FORTE 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
CUMINOL 500 mg	500 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
SIFLOKS (R)	500 mg		ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CIPRINOL 750 mg	750 mg	COMPR. FILM.	KRKA D.D. NOVO MESTO	750 mg
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CIFRAN	250 mg	COMPR. FILM.	RANBAXY UK LIMITED	250 mg
CIPHIN 250	250 mg		ZENTIVA A.S.	
CIPRINOL 250 mg	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
CIPROCIN 250 mg	250 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
CIPROFLOXACIN 250 mg	250 mg		LAROPHARM SRL	
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg	250 mg		ALKALOID D.O.O.	
CIPROLEN (R) 250 mg	250 mg		AC HELCOR SRL	
CIPROLET 250 mg	250 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
CIPROZONE 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	

CUMINOL 250 mg	250 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
648 J01MA03	PEFLOXACINUM			
J01MA03	PEFLOXACINUM		COMPR. FILM.	400 mg
ABAKTAL	400 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
PEFLOXACIN LAROPHARM	400 mg		LAROPHARM S.R.L.	
J01MA03	PEFLOXACINUM		CONC. PT. SOL. PERF.	400 mg/5 ml
ABAKTAL 400 mg/5 ml	400 mg/5 ml		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
649 J01MA06	NORFLOXACINUM			
J01MA06	NORFLOXACINUM		COMPR. FILM.	400 mg
EPINOR	400 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
H - NORFLOXACIN 400 mg	400 mg		AC HELCOR SRL	
NOLICIN 400 mg	400 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
NORFLOX - 400	400 mg		LEK PHARMATECH SRL	
NORFLOXACIN 400 mg	400 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
NORFLOXACIN OZONE 400 mg	400 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
NORFLOXACINĂ LPH 400 mg	400 mg		LABORMED PHARMA SA	
650 J01MA12	LEVOFLOXACINUM			
J01MA12	LEVOFLOXACINUM		COMPR. FILM.	250 mg
LEVOFLOXACINA ACTAVIS 250 mg	250 mg		ACTAVIS GROUP PTC EHF.	
J01MA12	LEVOFLOXACINUM		COMPR. FILM.	500 mg
LEVOFLOXACINA ACTAVIS 500 mg	500 mg		ACTAVIS GROUP PTC EHF.	
TAVANIC (R)	500 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
J01MA12	LEVOFLOXACINUM		SOL. PERF.	5 mg/ml
TAVANIC (R) I.V. 500 mg	5 mg/ml		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
651 J01MA14	MOXIFLOXACINUM			
J01MA14	MOXIFLOXACINUM		COMPR. FILM.	400 mg
AVELOX (R) 400 mg	400 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
J01MA14	MOXIFLOXACINUM		SOL. PERF.	400 mg/250 ml
AVELOX (R) 400 mg/250 ml	400 mg/250 ml		BAYER HEALTHCARE AG	
652 J01XA01	VANCOMYCINUM			
Prescriere limitată: Tratamentul este inițiat în spital pentru infecțiile cu germeni sensibili la vancomicina.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01XA01	VANCOMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.	1 g
VANCOMYCIN TEVA	1 g		TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY	
J01XA01	VANCOMYCINUM		PULB. LIOF. PT. SOL. PERF./INJ	1 g
EDICIN	1 g		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01XA01	VANCOMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.	500 mg
VANCOMYCIN TEVA	500 mg		TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY	
J01XA01	VANCOMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.	1 g
VANCOMYCIN TEVA	1 g		TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY	
J01XA01	VANCOMYCINUM		PULB. LIOF. PT. SOL. PERF./INJ	1 g
EDICIN	1 g		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01XA01	VANCOMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.	500 mg
VANCOMYCIN TEVA	500 mg		TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY	
J01XA01	VANCOMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF./INJ.	500 mg
EDICIN	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
653 J01XA02	TEICoplaninum			

J01XA02	TEICOPLANINUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	400 mg
TARGOCID(R)	400 mg	400 mg	AVENTIS PHARMA LTD.	
654	J01XB01	COLISTINUM		
J01XB01	COLISTINUM		PULB. PT. SOL. PERF.	1000000 ui
COLISTINA ANTIBIOTICE	1000000 ui		ANTIBIOTICE SA	
1000000 UI				
655	J01XD01	METRONIDAZOLUM		
Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi				
Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la metronidazol:				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J01XD01	METRONIDAZOLUM		COMPR.	250 mg
METRONIDAZOL 250 mg (J01XD01)	250 mg		ARENA GROUP SA	
J01XD01	METRONIDAZOLUM		COMPR. FILM.	250 mg
FLAGYL	250 mg		LABORATOIRE AVENTIS	
J01XD01	METRONIDAZOLUM		SOL. PERF.	5 g/l
METRONIDAZOL A 5 g/l	5 g/l		INFOMED FLUIDS SRL	
METRONIDAZOL B 5 g/l	5 g/l		INFOMED FLUIDS SRL	
J01XD01	METRONIDAZOLUM		SOL. PERF.	5 mg/ml
METRONIDAZOL BRAUN 5 mg/ml	5 mg/ml		B. BRAUN MELSUNGEN AG	
J01XD01	METRONIDAZOLUM		COMPR.	250 mg
METRONIDAZOL 250 mg (J01XD01)	250 mg		ARENA GROUP SA	
J01XD01	METRONIDAZOLUM		COMPR. FILM.	250 mg
FLAGYL	250 mg		LABORATOIRE AVENTIS	
J01XD01	METRONIDAZOLUM		SUSP. ORALĂ	4%
FLAGYL 4% (J01XD01)	4%		LABORATOIRE AVENTIS	
656	J01XX08	LINEZOLIDUM		
J01XX08	LINEZOLIDUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ	100 mg/5 ml
ZYVOXID(R)	100 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08	LINEZOLIDUM		SOL. PERF.	2 mg/ml
ZYVOXID(R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08	LINEZOLIDUM		COMPR. FILM.	600 mg
ZYVOXID(R)	600 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
657	J02AB02	KETOCONAZOLUM		
Prescriere limitată: Candidoza genitală simptomatică recurentă după tratamentul local a cel puțin două episoade.				
Tratamentul candidozelor muco-cutanate cronice și candidozelor orofaringiene care nu pot fi tratate cu				
antifungice locale, la pacienții care prezintă rezistența sau intoleranța la fluconazol și intraconazol.				
Micoze sistemice la care alte forme de terapie antifungică nu au avut efect.				
A fost raportată hepatotoxicitate la ketoconazol.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J02AB02	KETOCONAZOLUM		COMPR.	200 mg
KEFUNGIN	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
KETOCONAZOL 200 mg	200 mg		MAGISTRA C & C	
KETOSTIN 200 mg	200 mg		AC HELCOR SRL	
NIZORAL	200 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
NIZORAL 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
J02AB02	KETOCONAZOLUM		COMPR.	200 mg
KEFUNGIN	200 mg		ANTIBIOTICE SA	

KETOCONAZOL 200 mg	200 mg		SLAVIA PHARM SRL	
KETOSTIN 200 mg	200 mg		AC HELCOR SRL	
NIZORAL	200 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
NIZORAL 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
658 J02AC01	FLUCONAZOLUM			
Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.				
Profilaxia secundara a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.				
Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.				
Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.				
Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.	100 mg
DIFLAZON 100 mg	100 mg		KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg	100 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 100 mg	100 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 100	100 mg		VIM SPECTRUM SRL	
FUNGOLON 100 mg	100 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.	150 mg
DIFLAZON 150 mg	150 mg		KRKA D.D.	
DIFLUCAN 150 mg	150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
FLUCONAZOL 150 mg	150 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg	150 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg	150 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 150	150 mg		SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg	150 mg		TERAPIA SA	
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg	150 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 150 mg	150 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 150	150 mg		VIM SPECTRUM SRL	
MYCOMAX 150	150 mg		ZENTIVA AS	
MYCOSYSTA (R) 150 mg	150 mg		GEDEON RICHTER PLC.	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.	200 mg
DIFLAZON 200 mg	200 mg		KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg	200 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		SOL. PERF.	2 mg/ml
DIFLAZON (R)	2 mg/ml		KRKA D.D.	
DIFLUCAN (R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
MYCOMAX (R) INF	2 mg/ml		ZENTIVA AS	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.	50 mg
DIFLAZON 50 mg	50 mg		KRKA D.D.	
DIFLUCAN 50 mg	50 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
FLUCONAZOL 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 50	50 mg		SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg	50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 50	50 mg		VIM SPECTRUM SRL	

FUNGOLON 50 mg	50 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01 FLUCONAZOLUM			PULB. PT. SUSP. ORALĂ	50 mg/5 ml
DIFLUCAN(R) 50 mg/5 ml	50 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
659 J02AC02				

ITRACONAZOLUM

Prescriere limitată: Aspergiloza sistemică.

Histoplasmoza sistemică.

Tratament și terapia de întreținere la pacienți cu SIDA și histoplasmoza pulmonară diseminată.

Tratament și terapia de întreținere la pacienți cu SIDA și histoplasmoza pulmonară cronică;

Criptococoza sistemică inclusiv meningeală.

Cromoblastomicoza și micetom.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC02 ITRACONAZOLUM		CAPS.		100 mg
-----------------------	--	-------	--	--------

ITRACONAZOL 100 mg	100 mg		SLAVIA PHARM SRL	
--------------------	--------	--	------------------	--

OMICRAL 100 mg	100 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
----------------	--------	--	----------------------------------	--

ORUNGAL	100 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
---------	--------	--	--------------------------	--

SPORILIN 100 mg	100 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
-----------------	--------	--	-----------------------------	--

660 J02AC03		VORICONAZOLUM **			Protocol: J012B
-------------	--	------------------	--	--	-----------------

J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		200 mg
-----------------------	--	--------------	--	--------

VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
--------------	--------	--	-------------	--

J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SOL. PERF.		200 mg
-----------------------	--	----------------------	--	--------

VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
--------------	--------	--	-------------	--

J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
-----------------------	--	-----------------------	--	----------

VFEND 40 mg/ml	40 mg/ml		PFIZER LTD.	
----------------	----------	--	-------------	--

J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
-----------------------	--	--------------	--	-------

VFEND 50 mg	50 mg		PFIZER LTD.	
-------------	-------	--	-------------	--

661 J02AC04		POSACONAZOLUM **		
-------------	--	------------------	--	--

Prescriere limitată: Aspergiloza invazivă la pacienți cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienți care nu

tolerează aceste medicamente;

Fusarioza la pacienții cu boală rezistentă la amfotericina B sau la pacienți care nu tolerează amfotericina B;

Cromoblastomicoza și micetom la pacienții cu boală rezistentă la itraconazol sau la pacienți care nu tolerează itraconazolul;

Coccidioidomicoza la pacienți cu boală rezistentă la amfotericina B, itraconazol sau fluconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente.

Candidoza oro-faringiană: ca terapie de prima intenție la pacienții cu forme severe sau la pacienții cu imunitate scăzută, la care este de așteptat ca răspunsul la tratamentul topic să fie scăzut.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC04 POSACONAZOLUM		SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
-----------------------	--	-------------	--	----------

NOXAFIL SP 40 mg/ml	40 mg/ml		SP EUROPE	
---------------------	----------	--	-----------	--

662 J02AX04		CASPOFUNGINUM **			Protocol: J010D
-------------	--	------------------	--	--	-----------------

J02AX04 CASPOFUNGINUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		50 mg
-----------------------	--	--------------------------------	--	-------

CANCIDAS 50 mg	50 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD	
----------------	-------	--	-------------------------	--

J02AX04 CASPOFUNGINUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		70 mg
-----------------------	--	--------------------------------	--	-------

CANCIDAS 70 mg	70 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD	
----------------	-------	--	-------------------------	--

664 J04AB04		RIFABUTINUM		
-------------	--	-------------	--	--

Prescriere limitată: Tratamentul contra infecțiilor complexe cu Mycobacterium avium la pacienții HIV-pozitivi.

Profilaxia contra infecțiilor complexe cu Mycobacterium avium la pacienții HIV-pozitivi cu celule

CD4 mai puțin de 75 pe milimetru cub.

J04AB04	RIFABUTINUM		CAPS.		150 mg
MYCOBUTIN	150 mg	150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
665	J04AC01	ISONIAZIDUM			
J04AC01	ISONIAZIDUM		COMPR.		100 mg
ISONIAZIDA	100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
J04AC01	ISONIAZIDUM		COMPR.		300 mg
ISONIAZIDA		300 mg		ANTIBIOTICE SA	
J04AC01	ISONIAZIDUM		SOL. INJ.		500 mg/10 ml
IZONIAZIDA	500 mg	500 mg/10 ml		TERAPIA SA	
666	J04AK01	PYRAZINAMIDUM			
J04AK01	PYRAZINAMIDUM		COMPR.		500 mg
PIRAZINAMIDA	ANTIBIOTICE 500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE S.A.	
667	J04AK02	ETHAMBUTOLUM			
J04AK02	ETHAMBUTOLUM		COMPR. FILM.		250 mg
ETAMBUTOL	250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA	
668	J04AM02	COMBINAȚII (RIFAMPICINUM+IZONIAZIDUM)			
J04AM02	COMBINAȚII (RIFAMPICINUM+IZONIAZIDUM)		CAPS.		300 mg+150 mg
SINERDOL	ISO	300 mg+150 mg		ANTIBIOTICE SA	
669	J05AB01	ACICLOVIRUM			
J05AB01	ACICLOVIRUM		CAPS.		200 mg
ACICLOVIR	200 mg	200 mg		ARENA GROUP SA	
EUVIROX	200 mg	200 mg		EUROPHARM SA	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR.		200 mg
ACICLOVIR	200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
CLOVIRAL	200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
ZOVIRAX		200 mg		GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR. DISP.		200 mg
ACICLOVIR	200 mg	200 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
LOVIR	200 mg	200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J05AB01	ACICLOVIRUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		250 mg
VIROLEX		250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
J05AB01	ACICLOVIRUM		CAPS.		400 mg
ACICLOVIR	400 mg	400 mg		ARENA GROUP S.A.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR.		400 mg
ACICLOVIR	400 mg	400 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR. FILM.		400 mg
ACIKLOVIR		400 mg		A & G MED TRADING S.R.L.	
670	J05AB04	RIBAVIRINUM			
J05AB04	RIBAVIRINUM		CAPS.		200 mg
REBETOL	200 mg	200 mg		SP EUROPE	
J05AB04	RIBAVIRINUM		COMPR. FILM.		200 mg
COPEGUS (R)		200 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
671	J05AB06	GANCICLOVIRUM			
Prescriere limitată: Infecții severe cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi inclusiv cu localizare oculară.					
J05AB06	GANCICLOVIRUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		500 mg
CYMEVENE		500 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	

672	J05AB11	VALACYCLOVIRUM			
J05AB11	VALACYCLOVIRUM		COMPR. FILM.		500 mg
VALTREX	500 mg	500 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
673	J05AB14	VALGANCICLOVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.					
J05AB14	VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.		450 mg
VALCYTE (R)	450 mg	450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
674	J05ABN1	BRIVUDINUM			
J05ABN1	BRIVUDINUM		COMPR.		125 mg
BRIVAL (R)		125 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
676	J06BB16	PALIVIZUMABUM **			
Prescriere limitată: Prevenirea bolilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, provocate de virusul sincițial respirator (VSR) la copiii născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârsta mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăviri cu VSR sau la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J06BB16	PALIVIZUMABUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		100 mg
SYNAGIS	100 mg	100 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
J06BB16	PALIVIZUMABUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		50 mg
SYNAGIS	50 mg	50 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
681	L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF) **			
Prescriere limitată: Tratamentul neutropeniei persistente (ANC mai mic sau egal cu 1,0 x 10 ⁹ /L) la pacienții cu infecție HIV aflați în stadii avansate, în scopul scăderii riscului de infecții bacteriene în situațiile în care alte opțiuni în tratamentul neutropeniei sunt inadecvate.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		30 MU/0,5 ml
NEUPOGEN (R)		30 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		48 MU/0,5 ml
NEUPOGEN (R)		48 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
682	S01AA23	NETILMICINUM			
S01AA23	NETILMICINUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		0.3%
NETTACIN (R)		0.3%		S.I.F.I. SPA	
S01AA23	NETILMICINUM		UNG. OFT.		3 mg/g
NETTAVISC	3 mg/g	3 mg/g		S.I.F.I. SPA	
S01AA23	NETILMICINUM		PIC. OFT., SOL		0.3%
NETTACIN (R)		0.3%		S.I.F.I. SPA	
683	S01AX17	LOMEFLOXACINUM			
S01AX17	LOMEFLOXACINUM		PICĂTURI OFT.-SOL.		3 mg/ml
OKACIN		3 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
684	S03AAN2	NORFLOXACINUM			
S03AAN2	NORFLOXACINUM		PICĂTURI OFT./AURIC.-SOL.		0.3%
NORFLOX		0.3%		CIPLA (UK) LIMITED	
685	S01BA01	DEXAMETHASONUM			
S01BA01	DEXAMETHASONUM		PICĂTURI OFT.-SUSP.		0,1%

MAXIDEX (R)	0,1%		ALCON COUVREUR NV	
S01BA01 DEXAMETHASONUM		PIC. OFT. SUSP.		1 mg/ml
DEXAMETAZONA RPH 1 mg/ml	1 mg/ml		ROMPHARM COMPANY SRL	
1207 J02AA01	AMPHOTERICINUM B LIPOSOMAL (4)			
J02AA01 AMPHOTERICINUM B LIPOSOMAL				
1208 P01AX06	ATOVAQUONA (4)			
P01AX06 ATOVAQUONA				
1209 J02AX01	FLUCYTOSINUM (4)			
J02AX01 FLUCYTOSINUM				
1210 P01BC02	MEFLOQUINE (4)			
P01BC02 MEFLOQUINE				
1211 R01AX06	MUPIROCINUM (4)			
R01AX06 MUPIROCINUM				
1212 A07AA06	PAROMOMYCINUM (4)			
A07AA06 PAROMOMYCINUM				
1213 P01CX01	PENTAMIDINUM (4)			
P01CX01 PENTAMIDINUM				
1214 P01BA03	PRIMAQUINUM (4)			
P01BA03 PRIMAQUINUM				
1215 P01BD01	PYRIMETHAMINUM (4)			
P01BD01 PYRIMETHAMINUM				
1216 P01BD51	PYRIMETHAMINUM+SULFADIAZINUM (4)			
P01BD51 PYRIMETHAMINUM+SULFADIAZINUM				
1217 J01EA01	TRIMETHOPRIM (4)			
J01EA01 TRIMETHOPRIM				
SUBLISTA C2-P1: PROGRAMUL NAȚIONAL DE BOLI TRANSMISIBILE. B) SUBPROGRAMUL DE TRATAMENT AL BOLNAVILOR CU TUBERCULOZĂ				
686 A11HA02	PYRIDOXINUM			
A11HA02 PYRIDOXINUM		COMPR.		250 mg
VITAMINA B6 250 mg	250 mg		ARENA GROUP SA	
A11HA02 PYRIDOXINUM		COMPR.		250 mg
SICOVIT B6 250 mg	250 mg		ZENTIVA SA	
A11HA02 PYRIDOXINUM		SOL. INJ.		250 mg/5 ml
SICOVIT B6 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		ZENTIVA SA	
A11HA02 PYRIDOXINUM		SOL. INJ.		50 mg/2 ml
SICOVIT B6 50 mg/2 ml	50 mg/2 ml		ZENTIVA SA	
687 H02AB07	PREDNISONUM			
H02AB07 PREDNISONUM		COMPR.		5 mg
N - PREDNISON	5 mg		MEDUMAN SA	
PREDNISON 5 mg	5 mg		SINTOFARM SA	
PREDNISON ARENA 5 mg	5 mg		ARENA GROUP SA	
PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
PREDNISON MAGISTRA 5 mg	5 mg		MAGISTRA C & C	
688 J01FA09	CLARITHROMYCINUM			
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
FROMLID(R) 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		KRKA D.D.	
KLABAX 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
KLACID(R)	125 mg/5 ml		ABBOTT SPA	

LEKOKLAR 125 mg/5 ml	125 mg/5 ml		SANDOZ S.R.L.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		250 mg
CLAR 250	250 mg		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
CLARITROMICINA 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FROMILID 250	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
KLABAX 250 mg	250 mg		TERAPIA S.A.	
KLACID(R)	250 mg		ABBOTT SPA	
KLERIMED(R) 250	250 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
LEKOKLAR(R) 250 mg	250 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
KLABAX 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
LEKOKLAR 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		SANDOZ SRL	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		500 mg
CLAR 500	500 mg		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
CLARITROMICINA 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FROMILID 500	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
KLABAX 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
KLERIMED(R) 500	500 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
LEKOKLAR(R) 500 mg	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		500 mg
KLABAX MR 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
LEKOKLAR XL 500 mg	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		500 mg
FROMILID(R) UNO	500 mg		KRKA D.D.	
KLACID SR	500 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		500 mg
KLACID I.V.	500 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
691 J01GB06	AMIKACINUM			
J01GB06 AMIKACINUM		SOL. INJ.		100 mg/2 ml
AMIKOZIT(R) 100 mg/2 ml	100 mg/2 ml		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.	
J01GB06 AMIKACINUM		SOL. INJ.		250 mg/ml
AMIKIN	250 mg/ml		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
J01GB06 AMIKACINUM		SOL. INJ.		500 mg/2 ml
AMIKOZIT(R) 500 mg/2 ml	500 mg/2 ml		ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.	
692 J01MA01	OFLOXACINUM			
J01MA01 OFLOXACINUM		COMPR. FILM.		200 mg
OFLOXACIN 200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
OFLOXIN 200	200 mg		ZENTIVA AS	
ZANOCIN	200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J01MA01 OFLOXACINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		400 mg
ZANOCIN(R) OD 400	400 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
693 J01MA02	CIPROFLOXACINUM			
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		100 mg/10 ml
CIPRINOL(R)	100 mg/10 ml		KRKA D.D.	
CIPROFLOXACINA 100 mg/10 ml	100 mg/10 ml		SICOMED SA	
J01MA02 CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		100 mg/50 ml
CIPRINOL	100 mg/50 ml		KRKA D.D. NOVO MESTO	

J01MA02	CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		200 mg/100 ml
	CIPRINOL	200 mg/100 ml		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	CIPROBAY (R) 200	200 mg/100 ml		BAYER HEALTHCARE AG	
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		CAPS.		250 mg
	EUCIPRIN	250 mg		EUROPHARM SA	
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		250 mg
	CIFRAN	250 mg		RANBAXY UK LIMITED	
	CIPHIN 250	250 mg		ZENTIVA A.S.	
	CIPRINOL 250 mg	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	CIPROCIN 250 mg	250 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
	CIPROFLOXACIN 250 mg	250 mg		LAROPHARM SRL	
	CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg	250 mg		ALKALOID D.O.O.	
	CIPROLEN (R) 250 mg	250 mg		AC HELCOR SRL	
	CIPROLET 250 mg	250 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
	CIPROZONE 250 mg	250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
	CUMINOL 250 mg	250 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
	CIPROBAY (R) 400	2 mg/ml		BAYER HEALTHCARE AG	
	UFEXIL	2 mg/ml		DEMO SA	
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		SOL. PERF.		400 mg/200 ml
	CIPRINOL (R)	400 mg/200 ml		KRKA D.D.	
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		500 mg
	CIFRAN	500 mg		RANBAXY UK LIMITED	
	CIPHIN 500	500 mg		ZENTIVA A.S.	
	CIPRINOL 500 mg	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
	CIPRO QUIN (R)	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
	CIPROBAY (R) 500	500 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
	CIPROCIN 500 mg	500 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
	CIPRODAR	500 mg		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
	CIPROFLOXACINA ALKALOID 500 mg	500 mg		ALKALOID D.O.O.	
	CIPROLEN (R) 500 mg	500 mg		AC HELCOR SRL	
	CIPROLET 500 mg	500 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
	CIPROZONE FORTE 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
	CUMINOL 500 mg	500 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA	
	SIFLOKS (R)	500 mg		ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS	
J01MA02	CIPROFLOXACINUM		COMPR. FILM.		750 mg
	CIPRINOL 750 mg	750 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
694	J01MA14	MOXIFLOXACINUM			
J01MA14	MOXIFLOXACINUM		COMPR. FILM.		400 mg
	AVELOX (R) 400 mg	400 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
J01MA14	MOXIFLOXACINUM		SOL. PERF.		400 mg/250 ml
	AVELOX (R) 400 mg/250 ml	400 mg/250 ml		BAYER HEALTHCARE AG	
696	J04AB01	CICLOSERINUM			
J04AB01	CICLOSERINUM		CAPS.		250 mg
	CICLOSERINA ANTIBIOTICE 250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE S.A.	
	HELPOCERIN	250 mg		HELP PHARMACEUTICALS LTD.	
697	J04AB02	RIFAMPICINUM			

J04AB02	RIFAMPICINUM		CAPS.		150 mg
SINERDOL	150 mg	150 mg		ANTIBIOTICE SA	
J04AB02	RIFAMPICINUM		CAPS.		300 mg
SINERDOL	300 mg	300 mg		ANTIBIOTICE SA	
698	J04AB04	RIFABUTINUM			
J04AB04	RIFABUTINUM		CAPS.		150 mg
MYCOBUTIN	150 mg	150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
699	J04AB30	CAPREOMYCINUM (4)			
J04AB30	CAPREOMYCINUM				
700	J04AC01	ISONIAZIDUM			
J04AC01	ISONIAZIDUM		COMPR.		100 mg
ISONIAZIDA	100 mg	100 mg		ANTIBIOTICE SA	
J04AC01	ISONIAZIDUM		COMPR.		300 mg
ISONIAZIDA		300 mg		ANTIBIOTICE SA	
J04AC01	ISONIAZIDUM		SOL. INJ.		500 mg/10 ml
IZONIAZIDA	500 mg	500 mg/10 ml		TERAPIA SA	
701	J04AD01	PROTIONAMIDUM			
J04AD01	PROTIONAMIDUM		COMPR. FILM.		250 mg
PROTIONAMIDA	250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA	
702	J04AK01	PYRAZINAMIDUM			
J04AK01	PYRAZINAMIDUM		COMPR.		500 mg
PIRAZINAMIDA	ANTIBIOTICE 500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE S.A.	
703	J04AK02	ETHAMBUTOLUM			
J04AK02	ETHAMBUTOLUM		COMPR. FILM.		250 mg
ETAMBUTOL	250 mg	250 mg		ANTIBIOTICE SA	
704	J04AM02	COMBINAȚII (RIFAMPICINUM+IZONIAZIDUM)			
J04AM02	COMBINAȚII (RIFAMPICINUM+IZONIAZIDUM)		CAPS.		300 mg+150 mg
SINERDOL	ISO	300 mg+150 mg		ANTIBIOTICE SA	
SUBLISTA	C2-P3: PROGRAMUL NAȚIONAL DE ONCOLOGIE.				
705	G03HA01	CYPROTERONUM			Protocol: L025C
G03HA01	CYPROTERONUM		COMPR.		50 mg
ANDROCUR		50 mg		SCHERING AG	
706	L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM			
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		1 g
ENDOXAN(R)	1 g	1 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V.		200 mg
ENDOXAN	200 mg	200 mg		ACTAVIS S.R.L.	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		500 mg
ENDOXAN(R)	500 mg	500 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		DRAJ.		50 mg
ENDOXAN(R)	50 mg	50 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
707	L01AA02	CHLORAMBUCILUM			
NOTA: Indicat în schemele de tratament al limfomului Hodgkin.					
Indicat în schemele de tratament ale anumitor forme de limfoame non-Hodgkin.					
Indicat în schemele de tratament al leucemiei limfocitare cronice.					
Indicat în schemele de tratament a macroglobulinemiei Waldenstrom.					
L01AA02	CHLORAMBUCILUM		COMPR. FILM.		2 mg

LEUKERAN	2 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
708 L01AA03	MELPHALANUM			
NOTA: Indicat în schemele de tratament al mielomului multiplu.				
Indicat în schemele de tratament ale adenocarcinomului ovarian avansat.				
Indicat în schemele de tratament al cancerului de sân avansat.				
Indicat în schemele de tratament a policitemia vera.				
L01AA03	MELPHALANUM	COMPR. FILM.		2 mg
ALKERAN 2 mg	2 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
709 L01AA06	IFOSFAMIDUM			
L01AA06	IFOSFAMIDUM	PULB. PT. SOL. PERF.		1 g
HOLOXAN 1 g	1 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA06	IFOSFAMIDUM	PULB. PT. SOL. PERF.		2 g
HOLOXAN 2 g	2 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA06	IFOSFAMIDUM	PULB. PT. SOL. PERF.		500 mg
HOLOXAN 500 mg	500 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
710 L01AB01	BUSULFANUM			
NOTA: Indicat în schemele de tratament paliativ al fazei cronice în Leucemia Granulocitara Cronica.				
Indicat în schemele de tratament a polcitemiei vera.				
Indicat în schemele de tratament a mielofibrozei și trombocitemiei esențiale.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L01AB01	BUSULFANUM	COMPR. FILM.		2 mg
MYLERAN	2 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
712 L01AX03	TEMOZOLOMIDUM **			Protocol: L046C
NOTA: Tratamentul glioblastomului multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia și apoi ca monoterapie.				
Tratamentul gliomelor maligne, (glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic), care au prezentat recurență sau progresie după terapia standard.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L01AX03	TEMOZOLOMIDUM	CAPS.		100 mg
TEMODAL 100 mg	100 mg		SP EUROPE	
L01AX03	TEMOZOLOMIDUM	CAPS.		20 mg
TEMODAL 20 mg	20 mg		SP EUROPE	
L01AX03	TEMOZOLOMIDUM	CAPS.		250 mg
TEMODAL 250 mg	250 mg		SP EUROPE	
L01AX03	TEMOZOLOMIDUM	CAPS.		5 mg
TEMODAL 5 mg	5 mg		SP EUROPE	
L01AX03	TEMOZOLOMIDUM			
TEMODAL 100 mg	100 mg		SP EUROPE	
L01AX03	TEMOZOLOMIDUM			
TEMODAL 20 mg	20 mg		SP EUROPE	
L01AX03	TEMOZOLOMIDUM			
TEMODAL 5 mg	5 mg		SP EUROPE	
713 L01AX04	DACARBAZINUM			
L01AX04	DACARBAZINUM	LIOF. PT. SOL. PERF.		200 mg
DALTRIZEN(R) 200 mg	200 mg		ACTAVIS S.R.L.	
714 L01BA01	METHOTREXATUM			
L01BA01	METHOTREXATUM	CONC. PT. SOL. INJ./PERF.		100 mg/ml
METHOTREXAT "EBEWE" 1000 mg	100 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	

METHOTREXAT "EBEWE" 500 mg	100 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
METHOTREXAT "EBEWE" 5000 mg	100 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
L01BA01 METHOTREXATUM		SOL. INJ./PERF.		10 mg/ml
METHOTREXAT "EBEWE" 50 mg	10 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
L01BA01 METHOTREXATUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		50 mg
ANTIFOLAN(R) 50 mg	50 mg		SINDAN SRL	
L01BA01 METHOTREXATUM		SOL. INJ.		5 mg/ml
METHOTREXAT "EBEWE" 5 mg	5 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
715 L01BA04	PEMETREXEDUM ****			Protocol: L047C
NOTA: Tratamentul în asociere cu cisplatina al pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil fără chimioterapie anterioară.				
Tratamentul ca monoterapie al pacienților cu cancer pulmonar cu alt tip de celula decât cu celula mică, avansat local sau metastazat, după chimioterapie anterioară.				
Doze mai mari de 500 mg pe metru pătrat de suprafața corporală nu se vor aproba pentru compensare. Suprafața corporală a pacientului va trebui declarată în dosarul de aprobare.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L01BA04 PEMETREXEDUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		500 mg
ALIMTA 500 mg	500 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
716 L01BB02	MERCAPTOPYRINUM			
L01BB02 MERCAPTOPYRINUM		COMPR.		50 mg
PURI - NETHOL	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
717 L01BB03	TIOGUANINUM			
L01BB03 TIOGUANINUM		COMPR.		40 mg
LANVIS	40 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
718 L01BB04	CLADRIBINUM			
Prescriere limitată: Leuceimia cu celule păroase.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L01BB04 CLADRIBINUM		SOL. INJ.		2 mg/ml
LITAK 2 mg/ml	2 mg/ml		LIPOMED GMBH	
719 L01BB05	FLUDARABINUM ****			Protocol: L048C
NOTA: Tratamentul pacienților cu leuceimie limfocitară cronică cu celule B (LLC), cu rezerva medulară suficientă, care nu au răspuns la tratament sau a căror boală a avansat în timpul tratamentului cu o schemă conținând cel puțin un agent alchilant standard sau ulterior acestuia.				
L01BB05 FLUDARABINUM		COMPR. FILM.		10 mg
FLUDARA(R) ORAL	10 mg		SCHERING AG	
720 L01BC01	CYTARABINUM			
L01BC01 CYTARABINUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		100 mg
CYTOSAR(TM) 100 mg	100 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
L01BC01 CYTARABINUM		SOL. INJ.		20 mg/ml
ALEXAN 20 mg/ml	20 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
L01BC01 CYTARABINUM		SUSP. INJ.		50 mg
DEPOCYTE 50 mg	50 mg		SKYEPHARMKA PLC	
L01BC01 CYTARABINUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
ALEXAN 50 mg/ml	50 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
721 L01BC02	FLUOROURACILUM			
L01BC02 FLUOROURACILUM		SOL. PERF./INJ.		250 mg/5 ml
FLUOROSINDAN 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		ACTAVIS S.R.L.	

L01BC02	FLUOROURACILUM		UNGUENT		50 mg/g
EFUDIX		50 mg/g		ICN HUNGARY CO. LTD.	
L01BC02	FLUOROURACILUM		CONC. PT. SOL. INJ./PERF.		50 mg/ml
5 -	FLUOROURACIL	EBEWE 50 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	

722 L01BC05 GEMCITABINUM **

Prescriere limitată: Terapia asociată a cancerului mamar avansat cu paclitaxelum după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclina.

Terapia asociată a cancerului ovarian epitelial avansat cu carboplatinum la pacientele cu recădere la mai mult de 6 luni după chimioterapia cu derivați de platinum.

Tratamentul de prima intenție al cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cu celule mici, stadiile IIIA sau IIIB sau IV în asociere cu cisplatin.

Tratamentul paliativ al cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cu celule mici avansat local sau metastatic.

Adenocarcinom pancreatic avansat local sau metastatic.

Tratamentul asociat al cancerului vezical avansat local sau metastatic în combinație cu cisplatin.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01BC05	GEMCITABINUM		PULB. PT. SOL. PERF.		1 g
GEMCITABINA	SINDAN 1 g	1 g		ACTAVIS S.R.L.	
L01BC05	GEMCITABINUM		PULB. PT. SOL. PERF.		200 mg
GEMCITABINA	SINDAN 200 mg	200 mg		ACTAVIS S.R.L.	

723 L01BC06 CAPECITABINUM

Prescriere limitată: Cancer mamar avansat local sau metastazat după eșecul terapiei anterioare cu un taxan și un derivat de antraciclina

Cancer mamar avansat local sau metastazat în care terapia cu un derivat de antraciclina nu mai este indicată.

Terapia asociată a cancerului mamar avansat local sau metastazat cu docetaxelum după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclina.

Tratamentul de prima linie al cancerului colorectal metastatic avansat.

Tratamentul adjuvant al cancerului de colon stadiul III (Dukes C), după rezecția completă a tumorii primare.

NOTA: Durata recomandată a tratamentului adjuvant este de 24 de săptămâni; nu se compensează tratamentul cu Capecitabinum pentru

cancerul de colon stadiul II (Dukes B) și tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer rectal.

L01BC06	CAPECITABINUM		COMPR. FILM.		150 mg
XELODA	150 mg	150 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
L01BC06	CAPECITABINUM		COMPR. FILM.		500 mg
XELODA	500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
724	L01BC53	COMBINAȚII (TEGAFUR+URACIL)			
L01BC53	COMBINAȚII (TEGAFUR+URACIL)		CAPS.		100 mg+224 mg
UFT		100 mg+224 mg		MERCK KGAA	
726	L01CA02	VINCRISTINUM			
L01CA02	VINCRISTINUM		LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. I.V.		1 mg
SINDOVIN	1 mg	1 mg		ACTAVIS S.R.L.	
727	L01CA04	VINORELBINUM			
L01CA04	VINORELBINUM		CONC. PT. SOL. INJ./PERF.		10 mg/ml
VINORELBIN	EBEWE 10 mg/ml	10 mg/ml		EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG	
L01CA04	VINORELBINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		10 mg/ml
VINORELBIN	ACTAVIS 10 mg/ml	10 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.	

VINORELBIN TEVA 10 mg/ml	10 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
L01CA04 VINORELBINUM		SOL. INJ.		10 mg/ml
NAVELBINE (R)	10 mg/ml		LAB. PIERRE FABRE	
Prescriere limitată: Tratamentul cancerului mamar avansat după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclina.				
Prescriere limitată: Tratamentul de prima intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici				
avansat local sau metastatic.				
L01CA04 VINORELBINUM		CAPS. MOI		20 mg
NAVELBINE 20 mg	20 mg		PIERRE FABRE MEDICAMENT	
Prescriere limitată: Tratamentul cancerului mamar avansat după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclina.				
Prescriere limitată: Tratamentul de prima intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici				
avansat local sau metastatic.				
L01CA04 VINORELBINUM		CAPS. MOI		30 mg
NAVELBINE 30 mg	30 mg		PIERRE FABRE MEDICAMENT	
Prescriere limitată: Tratamentul cancerului mamar avansat după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclina.				
Prescriere limitată: Tratamentul de prima intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici				
avansat local sau metastatic.				
728	L01CB01	ETOPOSIDUM		
L01CB01	ETOPOSIDUM		CAPS. MOI	100 mg
VEPESID	100 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
L01CB01	ETOPOSIDUM		CONC. PT. SOL. PERF.	100 mg/5 ml
ETOPOSID "EBEWE" 100 mg/5 ml	100 mg/5 ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
SINTOPOZID 100 mg/5 ml	100 mg/5 ml		ACTAVIS S.R.L.	
L01CB01	ETOPOSIDUM		CONC. PT. SOL. PERF.	20 mg/ml
ETOPOSIDE - TEVA	20 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
L01CB01	ETOPOSIDUM		CAPS. MOI	50 mg
VEPESID	50 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
729	L01CD01	PACLITAXELUM **		
Prescriere limitată: Tratamentul adjuvant al cancerului mamar cu ganglioni pozitivi administrat secvențial cu un derivat de antraciclina și ciclofosfamidă.				
Cancer mamar avansat după eșecul terapiei anterioare sau intoleranța la un derivat de antraciclină.				
Terapia de linia a doua cancerului ovarian avansat la pacientele cu eșec anterior la chimioterapia cu derivați de platinum.				
Cancer pulmonar cu celule altele decât celule mici avansat local sau metastatic.				
Terapia asociată a cancerului de sân în stadiu precoce (HER2 pozitiv) cu trastuzumab și care nu sunt eligibili pentru tratament cu un derivat de antraciclina.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L01CD01	PACLITAXELUM		CONC. PT. SOL. PERF.	6 mg/ml
ONXOL 6 mg/ml	6 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
PACLITAXEL 6 mg/ml	6 mg/ml		PHARMEXPRESS S.R.L.	
PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml	6 mg/ml		EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG	
SINDAXEL	6 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.	
730	L01CD02	DOCETAXELUM **		

730 L01CD02 DOCETAXELUM ** Protocol: L049C

NOTA: Tratamentul adjuvant în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă, adjuvant al pacientelor cu cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi.

Tratamentul în asociere cu doxorubicină, al pacientelor cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

Tratamentul în monoterapie al pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină sau un agent alchilant.

Tratamentul în asociere cu trastuzumab, al pacientelor cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprima în exces HER2 și care

nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Tratamentul în asociere cu capecitabina, al pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclina.

Tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.

Tratamentul în asociere cu cisplatina, al pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

Tratamentul în asociere cu prednison sau prednisolon, al pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

Tratamentul în asociere cu cisplatina și 5-fluorouracil, al pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Tratamentul în asociere cu cisplatina și 5-fluorouracil de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase, al capului și gâtului, avansat local.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01CD02	DOCETAXELUM		CONC. + SOLV. PT. SOL. PERF.	20 mg
TAXOTERE	20 mg	20 mg	AVENTIS PHARMA SA	
L01CD02	DOCETAXELUM		CONC. + SOLV. PT. SOL. PERF.	80 mg
TAXOTERE	80 mg	80 mg	AVENTIS PHARMA SA	
732	L01DB01	DOXORUBICINUM		
L01DB01	DOXORUBICINUM		LIOF. PT. SOL. INJ.	10 mg
ADRIBLASTINA RD	10 mg	10 mg	ACTAVIS S.R.L.	
L01DB01	DOXORUBICINUM		CONC. PT. SOL. PERF.	2 mg/ml
CAELYX	2 mg/ml	2 mg/ml	SP EUROPE	

Prescriere limitată: Tratamentul ca monoterapie al cancerului mamar metastatic, la paciente cu risc cardiac crescut.

Prescriere limitată: Tratamentul cancerului ovarian în stadiu avansat, la paciente care nu au răspuns la regimul chimioterapic de

prima linie, cu compuși de platina.

Prescriere limitată: Tratamentul sarcomului Kaposi (SK) corelat cu SIDA (SK-SIDA), la pacienții cu număr mic de limfocite CD4 (< 200

limfocite CD4/mm³) și cu afectare mucocutanată sau viscerală extinsă. Poate fi utilizat în chimioterapia sistemică de prima linie sau în chimioterapia de linia a doua la pacienții cu SK-SIDA la care boala a avansat sau la pacienții cu intoleranță la tratament, la care s-a administrat anterior chimioterapie sistemică combinată, cuprinzând cel puțin două dintre următoarele chimioterapice: alcaloid de vinca, bleomicină și doxorubicină standard (sau altă antraciclină).

L01DB01	DOXORUBICINUM		CONC. PT. SOL. PERF.	2 mg/ml
DOXORUBICIN "EBEWE"	2 mg/ml	2 mg/ml	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
L01DB01	DOXORUBICINUM		PULB. PT. SOL. PERF.	2 mg/ml
SINDROXOCIN	2 mg/ml	2 mg/ml	ACTAVIS S.R.L	
L01DB01	DOXORUBICINUM		SOL. INJ.	2 mg/ml
DOXORUBICIN TEVA	2 mg/ml	2 mg/ml	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L	
L01DB01	DOXORUBICINUM		LIOF. PT. SOL. INJ.	50 mg
ADRIBLASTINA RD	50 mg	50 mg	ACTAVIS S.R.L.	

733	L01DB03	EPIRUBICINUM				
L01DB03	EPIRUBICINUM		LIOF. PT. SOL. INJ.			10 mg
EPISINDAN 10 mg		10 mg		ACTAVIS S.R.L.		
FARMORUBICIN RD 10 mg		10 mg		ACTAVIS S.R.L.		
L01DB03	EPIRUBICINUM		CONC. PT. SOL. INJ.			2 mg/ml
EPIRUBICIN "EBEWE" 2 mg/ml		2 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG		
L01DB03	EPIRUBICINUM		LIOF. PT. SOL. INJ.			50 mg
EPISINDAN 50 mg		50 mg		ACTAVIS S.R.L.		
FARMORUBICIN(R) RD 50 mg		50 mg		ACTAVIS S.R.L.		
734	L01DB06	IDARUBICINUM				
L01DB06	IDARUBICINUM		CAPS.			10 mg
ZAVEDOS		10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
L01DB06	IDARUBICINUM		LIOF. PT. SOL. INJ.			5 mg
ZAVEDOS 5 mg		5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
735	L01DB07	MITOXANTRONUM **				
L01DB07	MITOXANTRONUM		CONC. PT. SOL. PERF.			2 mg/ml
MITOXANTRONE TEVA 2 mg/ml		2 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS SRL		
L01DB07	MITOXANTRONUM		SOL. PERF.			20 mg/10 ml
NOVANTRONE		20 mg/10 ml		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH		
L01DB07	MITOXANTRONUM		CONC. PT. SOL. INJ.			2 mg/ml
ONKOTRONE		2 mg/ml		BAXTER ONCOLOGY GMBH		
736	L01DC01	BLEOMYCINUM SULFAS				
L01DC01	BLEOMYCINUM		SULFAS LIOF. PT. SOL. INJ.			15 mg
BLEOCIN		15 mg		EURO NIPPON KAYAKU GMBH		
738	L01XA01	CISPLATINUM				
L01XA01	CISPLATINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.			10 mg
SINPLATIN 10 mg		10 mg		ACTAVIS S.R.L.		
L01XA01	CISPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.			10 mg/20 ml
CISPLATIN "EBEWE" 10 mg/20 ml		10 mg/20 ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG		
CISPLATIN TEVA 10 mg/20 ml		10 mg/20 ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.		
L01XA01	CISPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.			1 mg/1 ml
SINPLATIN 1 mg/1 ml		1 mg/1 ml		ACTAVIS S.R.L.		
L01XA01	CISPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.			25 mg/50 ml
CISPLATIN "EBEWE" 25 mg/50 ml		25 mg/50 ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG		
L01XA01	CISPLATINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.			50 mg
SINPLATIN 50 mg		50 mg		ACTAVIS S.R.L.		
L01XA01	CISPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.			50 mg/100 ml
CISPLATIN "EBEWE" 50 mg/100 ml		50 mg/100 ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG		
739	L01XA02	CARBOPLATINUM				
L01XA02	CARBOPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.			10 mg/ml
CARBOPLATIN "EBEWE" 10 mg/ml		10 mg/ml		EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG		
CARBOPLATIN ACTAVIS 10 mg/ml		10 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.		
CARBOPLATIN TEVA 10 mg/ml		10 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.		
740	L01XA03	OXALIPLATINUM				

Prescriere limitată: Cancer colorectal metastazat în combinație cu 5-FU și acid folic.

Tratament adjuvant al cancerului de colon stadiul III (Dukes C) în combinație cu 5-FU și acid folic după rezecția completă a tumorii primare.

NOTA: Nu se compensează tratamentul cu Oxaliplatinum pentru cancerul de colon stadiul II (Dukes B) și tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer rectal.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01XA03	OXALIPLATINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.	5 mg/ml
ELOXATIN	5 mg/ml	5 mg/ml	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
OXALIPLATIN	ACTAVIS 5 mg/ml	5 mg/ml	ACTAVIS S.R.L.	

NOTA: Nu se compensează tratamentul cu Oxaliplatinum pentru cancerul de colon stadiul II (Dukes B) și tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer rectal..

742	L01XC04	ALEMTUZUMABUM ****		Protocol: L024C
-----	---------	--------------------	--	-----------------

L01XC04	ALEMTUZUMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml
---------	---------------	--	----------------------	----------

MABCAMPATH	10 mg/ml	10 mg/ml	GENZYME EUROPE BV	
------------	----------	----------	-------------------	--

L01XC04	ALEMTUZUMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.	30 mg/ml
---------	---------------	--	----------------------	----------

MABCAMPATH	30 mg/ml	30 mg/ml	GENZYME EUROPE BV	
------------	----------	----------	-------------------	--

743	L01XC02	RITUXIMABUM ****		Protocol: L014C
-----	---------	------------------	--	-----------------

L01XC02	RITUXIMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml
---------	-------------	--	----------------------	----------

MABTHERA	100 mg	10 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	
----------	--------	----------	-------------------------	--

MABTHERA	500 mg	10 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	
----------	--------	----------	-------------------------	--

L01XC02	RITUXIMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml
---------	-------------	--	----------------------	----------

MABTHERA	100 mg	10 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	
----------	--------	----------	-------------------------	--

MABTHERA	500 mg	10 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	
----------	--------	----------	-------------------------	--

744	L01XC03	TRASTUZUMABUM ****		Protocol: L026C
-----	---------	--------------------	--	-----------------

NOTA: Tratamentul pacienților cu neoplasm de sân metastatic cu HER2 amplificat:

a) ca monoterapie în cazul pacienților tratați cu cel puțin două regimuri chimioterapice pentru boala lor metastatică.

Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate. Pacienții pozitivi la receptorii hormonali trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat

b) în asociere cu Paclitaxel pentru tratamentul pacienților care nu au primit chimioterapie pentru boala lor metastatică și pentru care nu este indicat tratamentul cu antracicline. Herceptin trebuie folosit numai la pacienții ale căror tumori prezintă HER2 amplificat la nivel 3+, determinat prin imunohistochimie.

Trastuzumab nu trebuie utilizat la pacienți cu o fracție de ejeție ventriculară a ventriculului stâng mai mică de 45% și/sau cu

insuficiență cardiacă simptomatică. Funcția cardiacă trebuie testată.

L01XC03	TRASTUZUMABUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	150 mg
---------	---------------	--	--------------------------------	--------

HERCEPTIN	150 mg	150 mg	ROCHE REGISTRATION LTD.	
-----------	--------	--------	-------------------------	--

745	L01XC06	CETUXIMABUM ****		Protocol: L037C
-----	---------	------------------	--	-----------------

L01XC06	CETUXIMABUM		SOL. PERF.	2 mg/ml
---------	-------------	--	------------	---------

ERBITUX	2 mg/ml	2 mg/ml	MERCK KGAA	
---------	---------	---------	------------	--

L01XC06	CETUXIMABUM		SOL. PERF.	5 mg/ml
---------	-------------	--	------------	---------

ERBITUX	5 mg/ml	5 mg/ml	MERCK KGAA	
---------	---------	---------	------------	--

L01XC06	CETUXIMABUM		SOL. PERF.	5 mg/ml
---------	-------------	--	------------	---------

ERBITUX	5 mg/ml	5 mg/ml	MERCK KGAA	
---------	---------	---------	------------	--

746	L01XC07	BEVACIZUMABUM ****		Protocol: L004C
-----	---------	--------------------	--	-----------------

L01XC07	BEVACIZUMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.	25 mg/ml
---------	---------------	--	----------------------	----------

AVASTIN	25 mg/ml	25 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	
---------	----------	----------	-------------------------	--

747	L01XE01	IMATINIBUM ****		Protocol: L008C
-----	---------	-----------------	--	-----------------

L01XE01	IMATINIBUM		CAPS.	100 mg
---------	------------	--	-------	--------

GLIVEC	100 mg	100 mg	NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
--------	--------	--------	-------------------------	--

L01XE01	IMATINIBUM		CAPS.		100 mg	
	GLIVEC 100 mg	100 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
L01XE01	IMATINIBUM		CAPS.		100 mg	
	GLIVEC 100 mg	100 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
748	L01XE03	ERLOTINIBUM ****				Protocol: L031C
L01XE03	ERLOTINIBUM		COMPR. FILM.		100 mg	
	TARCEVA 100 mg	100 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.		
L01XE03	ERLOTINIBUM		COMPR. FILM.		150 mg	
	TARCEVA 150 mg	150 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.		
L01XE03	ERLOTINIBUM		COMPR. FILM.		25 mg	
	TARCEVA 25 mg	25 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.		
749	L01XE04	SUNITINIBUM ****				Protocol: L042C
L01XE04	SUNITINIBUM		CAPS.		12,5 mg	
	SUTENT 12,5 mg	12,5 mg		PFIZER LIMITED		
L01XE04	SUNITINIBUM		CAPS.		25 mg	
	SUTENT 25 mg	25 mg		PFIZER LIMITED		
L01XE04	SUNITINIBUM		CAPS.		50 mg	
	SUTENT 50 mg	50 mg		PFIZER LIMITED		
750	L01XE05	SORAFENIBUM ****				Protocol: L038C
L01XE05	SORAFENIBUM		COMPR. FILM.		200 mg	
	NEXAVAR 200 mg	200 mg		BAYER HEALTHCARE AG		
751	L01XE06	DASATINIBUM ****				Protocol: L035C
L01XE06	DASATINIBUM		COMPR. FILM.		20 mg	
	SPRYCEL 20 mg	20 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG		
L01XE06	DASATINIBUM		COMPR. FILM.		50 mg	
	SPRYCEL 50 mg	50 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG		
L01XE06	DASATINIBUM		COMPR. FILM.		70 mg	
	SPRYCEL 70 mg	70 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG		
L01XE06	DASATINIBUM		COMPR. FILM.		20 mg	
	SPRYCEL 20 mg	20 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG		
L01XE06	DASATINIBUM		COMPR. FILM.		50 mg	
	SPRYCEL 50 mg	50 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG		
L01XE06	DASATINIBUM		COMPR. FILM.		70 mg	
	SPRYCEL 70 mg	70 mg		BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG		
753	L01XX02	ASPARAGINAZUM				
L01XX02	ASPARAGINAZUM		LIOF. PT. SOL. INJ./PERF.		10000 ui	
	ASPARAGINASE 10000 MEDAC	10000 ui		MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPEZIALPRAPARATE		
L01XX02	ASPARAGINAZUM		LIOF. PT. SOL. INJ./PERF.		5000 ui	
	ASPARAGINASE 5000 MEDAC	5000 ui		MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPEZIALPRAPARATE		
754	L01XX05	HYDROXYCARBAMIDUM				
L01XX05	HYDROXYCARBAMIDUM		CAPS.		500 mg	
	HYDREA	500 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT		
755	L01XX11	ESTRAMUSTINUM				
L01XX11	ESTRAMUSTINUM		CAPS.		140 mg	
	ESTRACYT	140 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG		
757	L01XX17	TOPOTECAMUM				
L01XX17	TOPOTECAMUM		PULB. CONC. SOL. PERF.		4 mg	

HYCAMTIN 4 mg	4 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC	
758 L01XX19	IRINOTECANUM			
L01XX19	IRINOTECANUM		CONC. PT. SOL. PERF.	20 mg/ml
CAMPTO 100 mg/5 ml	20 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
IRINOTESIN 20 mg/ml	20 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.	
L01XX19	IRINOTECANUM		CONC. PT. SOL. PERF.	20 mg/ml
CAMPTO 100 mg/5 ml	20 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
IRINOTESIN 20 mg/ml	20 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.	
759 L01XX32	BORTEZOMIBUM ****			Protocol: L012C
L01XX32	BORTEZOMIBUM		PULB. PT. SOL. INJ.	3.5 mg
VELCADE 3,5 mg	3.5 mg		JANSSEN-CILAG INTERNAȚIONAL NV	
760 L02AB01	MEGESTROLUM			
L02AB01	MEGESTROLUM		COMPR.	160 mg
MEGESIN 160 mg	160 mg		ACTAVIS S.R.L.	
L02AB01	MEGESTROLUM		SUSP. ORALĂ	40 mg/ml
MEGACE	40 mg/ml		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
761 L02AE02	LEUPRORELINUM **			
Prescriere limitată: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului C) sau metastatic (echivalent stadiului D).				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L02AE02	LEUPRORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL.	11,25 mg
LUCRIN DEPOT 11,25 mg	11,25 mg		ABBOTT LABORATORIES S.A.	
L02AE02	LEUPRORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL.	11,25 mg
ELIGARD 22,5 mg	22,5 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
L02AE02	LEUPRORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL.	11,25 mg
ELIGARD 22,5 mg	22,5 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
L02AE02	LEUPRORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL.	11,25 mg
ELIGARD 7,5 mg	7,5 mg		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
L02AE02	LEUPRORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL.	11,25 mg
LUCRIN DEPOT 3,75 mg	3.75 mg		ABBOTT LABORATORIES	
762 L02AE03	GOSERELINUM **			
L02AE03	GOSERELINUM		IMPLANT	3.6 mg
ZOLADEX (R)	3.6 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
Prescriere limitată: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).				
Prescriere limitată: Cancer de sân hormonodependent avansat local (echivalent cu stadiul III) sau metastatic (echivalent cu stadiul IV) la femei în premenopauză.				
763 L02AE04	TRIPTORELINUM **			
Prescriere limitată: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L02AE04	TRIPTORELINUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	0,1 mg
DIPHERELINE 0,1 mg	0,1 mg		BEAUFOUR IPSSEN PHARMA	
L02AE04	TRIPTORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. I.M. ELIB. PREL.	11,25 mg

DIPHERELINE (R) 11,25 mg	11,25 mg		BEAUFOUR IPSEN PHARMA	
L02AE04 TRIPTORELINUM		LIOF.+ SOLV. PT. SUSP. INJ. I.M. ELIB. PREL.		3.75 mg
DIPHERELINE (R) 3,75 mg	3.75 mg		BEAUFOUR IPSEN PHARMA	
764 L02BA01	TAMOXIFENUM			
L02BA01 TAMOXIFENUM		COMPR.		10 mg
TAMONEPRIN (R) 10 mg	10 mg		ACTAVIS S.R.L.	
TAMOXIFEN 10 TEVA	10 mg		PHARMACHEMIE BV	
L02BA01 TAMOXIFENUM		COMPR. FILM.		10 mg
TAMOXIFEN (R) 10 HEXAL	10 mg		HEXAL AG	
765 L02BA03	FULVESTRANTUM **			Protocol: L003C
L02BA03 FULVESTRANTUM		SOL. INJ.		250 mg/5 ml
FASLODEX 250 mg/5 ml	250 mg/5 ml		ASTRAZENECA UK LTD.	
766 L02BB01	FLUTAMIDUM			
L02BB01 FLUTAMIDUM		COMPR.		250 mg
FLUTAN	250 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
FLUTASIN (R) 250 mg	250 mg		ACTAVIS S.R.L.	
767 L02BB03	BICALUTAMIDUM			
L02BB03 BICALUTAMIDUM		COMPR. FILM.		150 mg
CASODEX 150 mg	150 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
L02BB03 BICALUTAMIDUM		COMPR. FILM.		50 mg
CALUMID	50 mg		GEDEON RICHTER PLC.	
CASODEX 50 mg	50 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
768 L02BG01	AMINOGLUTETHIMIDUM			
L02BG01 AMINOGLUTETHIMIDUM		COMPR.		250 mg
ROGLUTEN (R) 250 mg	250 mg		ACTAVIS S.R.L.	
769 L02BG03	ANASTROZOLUM			
L02BG03 ANASTROZOLUM		COMPR. FILM.		1 mg
ARIMIDEX	1 mg		ACTAVIS S.R.L.	
ARIMIDEX 1 mg	1 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
770 L02BG04	LETROZOLUM			
L02BG04 LETROZOLUM		COMPR. FILM.		2,5 mg
FEMARA 2,5 mg	2,5 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
771 L02BG06	EXEMESTANUM			
L02BG06 EXEMESTANUM		DRAJ.		25 mg
AROMASIN 25 mg	25 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
772 L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF) **			
Prescriere limitată: Reducerea duratei neutropeniei și a incidentei neutropeniei febrile la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică standard pentru bolile maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice), precum și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienții care primesc terapie mieloablative urmate de transplant de măduvă osoasă.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		30 MU/0,5 ml
NEUPOGEN (R)	30 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		48 MU/0,5 ml
NEUPOGEN (R)	48 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
773 L03AA13	PEGFILGRASTIMUM ***			
Prescriere limitată: Reducerea duratei neutropeniei și a incidentei neutropeniei febrile la pacienții tratați cu chimioterapie				

citotoxică standard pentru bolile maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

NOTA: Pentru indicația mai sus menționată, o doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Pegfilgrastimum este recomandată pentru

fiecare ciclu de chimioterapie, administrată ca injecție subcutanată la aproximativ 24 de ore după chimioterapia citotoxică. Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AA13	PEGFILGRASTIMUM		SOL. INJ.		6 mg
NEULASTA	6 mg	6 mg		AMGEN EUROPE B.V.	
774	L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a ***			Protocol: L050C

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau

boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		18 M ui/0.6 ml
ROFERON A		18 M ui/0.6 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		3 M ui/0,5 ml
ROFERON A		3 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		4.5 M ui/0,5 ml
ROFERON A		4.5 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
L03AB04	INTERFERONUM ALFA 2a		SOL. INJ.		9 M ui/0,5 ml
ROFERON A		9 M ui/0,5 ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	

775	L03AB05	INTERFERONUM ALFA 2b ***			Protocol: L016C
-----	---------	--------------------------	--	--	-----------------

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideeație suicidară sau

boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB05	INTERFERONUM ALFA 2b		SOL. INJ. PEN MULTIDOZA		18 milioane U.I.
INTRON A	18 milioane U.I.	18 milioane U.I.		SP EUROPE	
L03AB05	INTERFERONUM ALFA 2b		SOL. INJ. PEN MULTIDOZA		30 milioane U.I.
INTRON A	30 milioane U.I.	30 milioane U.I.		SP EUROPE	
INTRON A	60 milioane U.I.	60 milioane U.I.		SP EUROPE	
L03AB05	INTERFERONUM ALFA 2b		SOL. INJ. PEN MULTIDOZA		60 milioane U.I.
INTRON A	30 milioane U.I.	30 milioane U.I.		SP EUROPE	
INTRON A	60 milioane U.I.	60 milioane U.I.		SP EUROPE	

777	M05BA02	ACIDUM CLODRONICUM **			
M05BA02	ACIDUM CLODRONICUM		CAPS.		400 mg

BONEFOS (R)	400 mg	400 mg		SCHERING OY (SCHERING AG)	
-------------	--------	--------	--	---------------------------	--

SINDRONAT (R)	400 mg	400 mg		ACTAVIS S.R.L.	
---------------	--------	--------	--	----------------	--

Prescriere limitată: Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.

Prescriere limitată: Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică

Prescriere limitată: Mielomul multiplu

M05BA02	ACIDUM CLODRONICUM		CONC. PT. SOL. PERF.		60 mg/ml
BONEFOS (R)	60 mg/ml	60 mg/ml		SCHERING OY	

Prescriere limitată: Tratamentul hipercalcemiei asociată cancerului

M05BA02	ACIDUM CLODRONICUM		COMPR. FILM.		800 mg
---------	--------------------	--	--------------	--	--------

BONEFOS (R)	800 mg	800 mg		SCHERING OY	
-------------	--------	--------	--	-------------	--

Prescriere limitată: Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.

Prescriere limitată: Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică

Prescriere limitată: Mielomul multiplu

778 M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM **

Prescriere limitată: Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.

Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.

Mielomul multiplu.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M05BA03	ACIDUM PAMIDRONICUM		LIOF.+ SOLV. PT. SOL. PERF.	15 mg
AREDIA(R)	15 mg	15 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	
M05BA03	ACIDUM PAMIDRONICUM		CONC. PT. SOL. PERF.	15 mg/ml
PAMIDRONAT	TORREX	15 mg/ml	TORREX CHIESI PHARMA GMBH	
M05BA03	ACIDUM PAMIDRONICUM		LIOF. PT. SOL. PERF. I.V.	30 mg
PAMIRED	30	30 mg	DR. REDDY'S LABORATORIES	
M05BA03	ACIDUM PAMIDRONICUM		LIOF. PT. SOL. PERF. I.V.	60 mg
PAMIRED	60	60 mg	DR. REDDY'S LABORATORIES	

779 M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM **

M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM		COMPR. FILM.	50 mg
BONDRONAT	50 mg	50 mg	ROCHE REGISTRATION LTD.	

Prescriere limitată: Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții

chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM		CONC. PT. SOL. PERF.	6 mg/6 ml
BONDRONAT	6 mg/6 ml	6 mg/6 ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	

Prescriere limitată: Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții

chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

Prescriere limitată: Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	3 mg/3 ml
BONVIVA	3 mg/3 ml	3 mg/3 ml	ROCHE REGISTRATION LTD	

780 M05BA08 ACIDUM ZOLEDRONICUM **

Prescriere limitată: Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau

hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M05BA08	ACIDUM ZOLEDRONICUM		PULB. + SOLV. SOL. PERF.	4 mg
ZOMETA	4 mg	4 mg	NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
M05BA08	ACIDUM ZOLEDRONICUM		SOL. PERF.	5 mg/100 ml
ACLASTA	5 mg/100 ml	5 mg/100 ml	NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
781	V03AF01	MESNUM		
V03AF01	MESNUM		SOL. INJ.	400 mg/4 ml
UROMITEXAN(R)	400 mg	400 mg/4 ml	BAXTER ONCOLOGY GMBH	
782	V03AF03	CALCII FOLINAS		
V03AF03	CALCII FOLINAS		SOL. INJ.	10 mg/ml

FOLCASIN	10 mg/ml	10 mg/ml	ACTAVIS S.R.L.	
----------	----------	----------	----------------	--

FOLCASIN(R)	100 mg/10 ml	10 mg/ml	ACTAVIS S.R.L.	
-------------	--------------	----------	----------------	--

LEUCOVORIN-TEVA	100 mg/10 ml	10 mg/ml	TEVA PHARM. IND. LTD.	
-----------------	--------------	----------	-----------------------	--

LEUCOVORIN-TEVA 50 mg/5 ml	10 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
V03AF03 CALCII FOLINAS		SOL. INJ.		10 mg/ml
FOLCASIN 10 mg/ml	10 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.	
FOLCASIN(R) 100 mg/10 ml	10 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.	
LEUCOVORIN-TEVA 100 mg/10 ml	10 mg/ml		TEVA PHARM. IND. LTD.	
LEUCOVORIN-TEVA 50 mg/5 ml	10 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
V03AF03 CALCII FOLINAS		SOL. INJ./PERF.		10 mg/ml
CALCIUMFOLINAT "EBEWE" 10 mg/ml	10 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
V03AF03 CALCII FOLINAS		CAPS.		15 mg
CALCIUM FOLINAT "EBEWE" 15 mg	15 mg		EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG	
V03AF03 CALCII FOLINAS		SOL. INJ.		3 mg/ml
FOLCASIN(R) 30 mg/10 ml	3 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.	
783 V03AF05	AMIFOSTINUM **			
V03AF05 AMIFOSTINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		375 mg
ETHYOL	375 mg		SCHERING PLOUGH EUROPE	
V03AF05 AMIFOSTINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		500 mg
ETHYOL(R)	500 mg		SCHERING PLOUGH EUROPE	
SUBLISTA C2-P4: PROGRAMUL NAȚIONAL DE BOLI NEUROLOGICE. SUBPROGRAMUL DE TRATAMENT AL				Protocol: L002G
SCLEROZEI MULTIPLE				
784 L03AB07	INTERFERONUM BETA 1a ****			
L03AB07 INTERFERONUM BETA 1a		SOL. INJ.		22 mg/0,5 ml
REBIF 22 micrograme	22 mg/0,5 ml		SERONO EUROPE LTD.	
L03AB07 INTERFERONUM BETA 1a		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		30 mg (6 mil. UI)
AVONEX 30 mg BIO-SET	30 mg (6 mil. UI)		BIOGEN IDEC LIMITED	
L03AB07 INTERFERONUM BETA 1a		SOL. INJ.		44 mg
REBIF 44 micrograme	44 mg		SERONO EUROPE LTD.	
785 L03AB08	INTERFERONUM BETA 1B ****			
L03AB08 INTERFERONUM BETA 1B		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		250 mg/ml
BETAFERON 250 mg/ml	250 mg/ml		BAYER SCHERING AG	
786 L03AX13	GLATIRAMER ACETAT ****			
L03AX13 GLATIRAMER ACETAT		SOL. INJ.		20 mg/ml
COPAXONE	20 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
787 L04AA23	NATALIZUMABUM ****			
L04AA23 NATALIZUMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.		20 mg/ml
TYSABRI 300 mg	20 mg/ml		ELAN PHARMA INTERNAȚIONAL LTD	
A fost raportat la acest medicament leucoencefalopatie multifocală progresivă.				
788 L04AX01	AZATHIOPRINUM *			
L04AX01 AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.		50 mg
IMURAN(R)	50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
SUBLISTA C2-P5: PROGRAMUL NAȚIONAL DE DIABET ZAHARAT.				Protocol: AE01E
789 A10AB01	INSULINE UMANE			
A10AB01 INSULINE UMANE		SOL. INJ.		100 UI/ml
HUMULIN R	100 UI/ml		LILLY FRANCE SAS	
A10AB01 INSULINE UMANE		SOL. INJ.		100 UI/ml
HUMULIN R	100 UI/ml		LILLY FRANCE SAS	
A10AB01 INSULINE UMANE		SOL. INJ. ÎN CARTUȘ		100 UI/ml
ACTRAPID PENFILL 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	

INSUMAN RAPID 100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AB01 INSULINE UMANE		SOL. INJ. ÎN FLACON		100 UI/ml
ACTRAPID 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
INSUMAN RAPID 100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AB01 INSULINE UMANE		SOL. INJ. ÎN FLACON		100 UI/ml
ACTRAPID 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
INSUMAN RAPID 100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AB01 INSULINE UMANE		SOL. INJ. ÎN STILOU	INJECTOR PREUMPLUT	100 UI/ml
ACTRAPID NOVOLET 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
INSUMAN RAPID 100 UI/ml OPTISET	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
790 A10AB04	INSULINUM LISPRO **			
A10AB04 INSULINUM LISPRO		SOL. INJ.		100 U/ml
HUMALOG 100 U/ml	100 U/ml		ELI LILLY NEDERLAND BV	
791 A10AB05	INSULINUM ASPART **			
A10AB05 INSULINUM ASPART		SOL. INJ. ÎN CARTUŞ		100 U ml
NOVORAPID PENFILL 100 U/ml	100 U ml		NOVO NORDISK A/S	
792 A10AB06	INSULINUM GLULIZINA **			
A10AB06 INSULINUM GLULIZINA		SOL. INJ. ÎN CARTUŞ		100 U/ml
APIDRA 100 U/ml	100 U/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AB06 INSULINUM GLULIZINA		SOL. INJ. ÎN FLACON		100 U/ml
APIDRA 100 U/ml	100 U/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AB06 INSULINUM GLULIZINA		SOL. INJ. ÎN STILOU	INJECTOR PREUMPLUT	100 U/ml
APIDRA 100 U/ml	100 U/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
793 A10AC01	INSULINE UMANE			
A10AC01 INSULINE UMANE		SUSP. INJ.		100 UI/ml
HUMULIN N	100 UI/ml		LILLY FRANCE SAS	
A10AC01 INSULINE UMANE		SUSP. INJ. ÎN STILOU	INJECTOR PREUMPLUT	100 UI/ml
INSULATARD NOVOLET 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
INSUMAN BASAL 100 UI/ml OPTISET	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AC01 INSULINE UMANE		SUSP. INJ. ÎN CARTUŞ		100 UI/ml
INSULATARD PENFILL 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
INSUMAN BASAL 100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AC01 INSULINE UMANE		SUSP. INJ. ÎN FLACON		100 UI/ml
INSULATARD 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
INSUMAN BASAL 100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AC01 INSULINE UMANE		SUSP. INJ. ÎN FLACON		100 UI/ml
INSULATARD 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
INSUMAN BASAL 100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
794 A10AC04	INSULINUM LISPRO **			
A10AC04 INSULINUM LISPRO		SOL. INJ.		100 U/ml
HUMALOG NPL 100 U/ml	100 U/ml		ELI LILLY NEDERLAND BV	
795 A10AD01	INSULINE UMANE			
A10AD01 INSULINE UMANE		SUSP. INJ.		
HUMULIN M3	100 ui/ml		LILLY FRANCE S.A.S	
A10AD01 INSULINE UMANE		SUSP. INJ. ÎN STILOU	INJECTOR PREUMPLUT	100 UI/ml
INSUMAN COMB 25 100 UI/ml OPTISET	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
INSUMAN COMB 50 100 UI/ml OPTISET	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	

Protocol: A016E

Protocol: A029E

MIXTARD 30	NOVOLET 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
A10AD01	INSULINE UMANE		SUSP. INJ. ÎN CARTUȘ		100 UI/ml
INSUMAN COMB 25	100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
INSUMAN COMB 50	100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
MIXTARD 20	PENFILL 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
MIXTARD 30	PENFILL 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
MIXTARD 40	PENFILL 100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
A10AD01	INSULINE UMANE		SUSP. INJ. ÎN FLACON		100 UI/ml
INSUMAN COMB 25	100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
INSUMAN COMB 50	100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
MIXTARD 30	100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
A10AD01	INSULINE UMANE		SUSP. INJ. ÎN FLACON		100 UI/ml
INSUMAN COMB 25	100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
INSUMAN COMB 50	100 UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
MIXTARD 30	100 UI/ml	100 UI/ml		NOVO NORDISK A/S	
796	A10AD04	INSULINUM LISPRO **			Protocol: A015E
A10AD04	INSULINUM LISPRO		SUSP. INJ.		100 U/ml
HUMALOG MIX25		100 U/ml		ELI LILLY NEDERLAND BV	
HUMALOG MIX50		100 U/ml		ELI LILLY NEDERLAND BV	
797	A10AD05	INSULINUM ASPART **			Protocol: A018E
A10AD05	INSULINUM ASPART		SUSP. INJ. ÎN STILOU INJECTOR PREUMPLUT		100 UI ml
NOVOMIX 30	FLEXPEN	100 UI ml		NOVO NORDISK A/S	
798	A10AE04	INSULINUM GLARGINE **			Protocol: A024E
A10AE04	INSULINUM GLARGINE		SOL. INJ. ÎN CARTUȘ		100 UI/ml
LANTUS 100	UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AE04	INSULINUM GLARGINE		SOL. INJ. ÎN FLACON		100 UI/ml
LANTUS 100	UI/ml	100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
A10AE04	INSULINUM GLARGINE		SOL. INJ. ÎN STILOU INJECTOR PREUMPLUT		100 UI/ml
LANTUS OptiSet		100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
LANTUS SoloStar		100 UI/ml		SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	
799	A10AE05	INSULINUM DETEMIR **			Protocol: A023E
A10AE05	INSULINUM DETEMIR		SOL. INJ. ÎN CARTUȘ		100 U/ml
LEVEMIR PENFILL 100	U/ml	100 U/ml		NOVO NORDISK A/S	
A10AE05	INSULINUM DETEMIR		SOL. INJ. ÎN STILOU INJECTOR PREUMPLUT		100 U/ml
LEVEMIR FLEXPEN 100	U/ml	100 U/ml		NOVO NORDISK A/S	
800	A10BA02	METFORMINUM			
A10BA02	METFORMINUM		COMPR.		1000 mg
METFORMIN 1000	mg	1000 mg		ARENA GROUP S.A.	
A10BA02	METFORMINUM		COMPR. FILM.		1000 mg
GLUCOPHAGE 1000	mg	1000 mg		MERCK SANTE	
METFOGAMMA 1000	mg	1000 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
SIOFOR 1000		1000 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
A10BA02	METFORMINUM		COMPR. PT. SOL. ORALĂ		1000 mg
FORMIRAN 1000	mg	1000 mg		TERAPIA S.A.	
A10BA02	METFORMINUM		COMPR.		500 mg
DIGUAN (R) 500	mg	500 mg		ZENTIVA S.A.	
METFORMIN 500	mg	500 mg		ARENA GROUP SA	

A10BA02	METFORMINUM		COMPR. ELIB. PREL.		500 mg
	GLUCOPHAGE XR	500 mg		MERCK SANTE S.A.S.	
A10BA02	METFORMINUM		COMPR. FILM.		500 mg
	DIPIMET 500 mg	500 mg		ANTIBIOTICE SA	
	GLUCOPHAGE 500	500 mg		MERCK SANTE	
	MEGUAN(R) 500 mg	500 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
	METFOGAMMA (R) 500	500 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
	METFORMIN AL 500	500 mg		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
	METFORMIN LPH(R) 500 mg	500 mg		LABORMED PHARMA SA	
	METFORMIN-TEVA 500 mg	500 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
A10BA02	METFORMINUM		COMPR. PT. SOL. ORALĂ		500 mg
	FORMIRAN 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
A10BA02	METFORMINUM		COMPR.		850 mg
	DIAFORMIN (R) 850 mg	850 mg		TERAPIA SA	
	METFORMIN 850 mg	850 mg		ARENA GROUP SA	
A10BA02	METFORMINUM		COMPR. FILM.		850 mg
	GLUCOPHAGE 850 mg	850 mg		MERCK SANTE	
	MEDIFOR 850	850 mg		STD CHEMICALS LTD.	
	MEGUAN(R) 850 mg	850 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
	METFOGAMMA 850	850 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
	METFORMIN AL 850	850 mg		ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
	METFORMIN LPH(R) 850 mg	850 mg		LABORMED PHARMA SA	
	METFORMIN-TEVA 850 mg	850 mg		TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.	
	SIOFOR (R) 850	850 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
A10BA02	METFORMINUM		COMPR. PT. SOL. ORALĂ		850 mg
	FORMIRAN 850 mg	850 mg		TERAPIA S.A.	
801	A10BA03	BUFORMINUM			
A10BA03	BUFORMINUM		DRAJ. RET.		100 mg
	SILUBIN RETARD	100 mg		DITA IMPORT EXPORT SRL	
802	A10BB01	GLIBENCLAMIDUM			
A10BB01	GLIBENCLAMIDUM		COMPR.		1,75 mg
	GLIBENCLAMID ANTIBIOTICE 1,75 mg	1,75 mg		ANTIBIOTICE S.A.	
A10BB01	GLIBENCLAMIDUM		COMPR.		1.75 mg
	GLIBENCLAMID LPH 1,75 mg	1.75 mg		LABORMED PHARMA SA	
	GLIBENCLAMID ARENA 1,75 mg	1.75 mg		ARENA GROUP SA	
	MANINIL 1,75 mg	1.75 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
A10BB01	GLIBENCLAMIDUM		COMPR.		3,5 mg
	GLIBENCLAMID ANTIBIOTICE 3,5 mg	3,5 mg		ANTIBIOTICE S.A.	
A10BB01	GLIBENCLAMIDUM		COMPR.		3.5 mg
	GLIBENCLAMID ARENA 3,5 mg	3.5 mg		ARENA GROUP SA	
	GLIBENCLAMID LPH 3,5 mg	3.5 mg		LABORMED PHARMA SA	
	MANINIL 3,5 mg	3.5 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
A10BB01	GLIBENCLAMIDUM		COMPR.		5 mg
	GLIBENCLAMID 5 mg	5 mg		ARENA GROUP SA	
803	A10BB03	TOLBUTAMIDUM			
A10BB03	TOLBUTAMIDUM		COMPR.		500 mg
	TOLBUTAMID	500 mg		SINTOFARM SA	

804	A10BB07	GLIPIZIDUM			
Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
A10BB07	GLIPIZIDUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		10 mg
GLUCOTROL XL 10 mg		10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
A10BB07	GLIPIZIDUM		COMPR.		5 mg
GLIPIZID LPH 5 mg		5 mg		LABORMED PHARMA SA	
A10BB07	GLIPIZIDUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		5 mg
GLUCOTROL XL 5 mg		5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
805	A10BB08	GLIQUIDONUM			
Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
A10BB08	GLIQUIDONUM		COMPR.		30 mg
GLURENORM		30 mg		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
806	A10BB09	GLICLAZIDUM			
Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
A10BB09	GLICLAZIDUM		COMPR. ELIB. MODIF.		30 mg
DIAPREL MR		30 mg		LES LABORATOIRES SERVIER	
A10BB09	GLICLAZIDUM		COMPR. ELIB. PREL.		30 mg
GLICLAZID MR LPH 30 mg		30 mg		LABORMED PHARMA SA	
A10BB09	GLICLAZIDUM		COMPR.		80 mg
DIABREZIDE		80 mg		L. MOLTENI	
ESQUEL(R) 80 mg		80 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
GLICLAZID LPH		80 mg		LABORMED PHARMA SA	
GLIDIET		80 mg		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
A10BB09	GLICLAZIDUM		COMPR. DIVIZ.		80 mg
DIAPREL		80 mg		LES LABORATOIRES SERVIER	
807	A10BB12	GLIMEPIRIDUM			
Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
A10BB12	GLIMEPIRIDUM		COMPR.		1 mg
AMYX 1		1 mg		ZENTIVA A.S.	
A10BB12	GLIMEPIRIDUM		COMPR.		1 mg
AMARYL 1 mg		1 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND	
GLEMPID 1 mg		1 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
GLIME TAD 1 mg		1 mg		TAD PHARMA GMBH	
GLIMEPIRID LPH 1 mg		1 mg		LABORMED PHARMA SA	
GLIMERAN 1 mg		1 mg		RANBAXY UK LIMITED	
GLIPREX 1 mg		1 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
MEGLIMID 1 mg		1 mg		KRKA D.D.	
OLTAR 1 mg		1 mg		BERLIN CHEMIE AG (MENARINI GROUP)	
TINERIL 1 mg		1 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
A10BB12	GLIMEPIRIDUM		COMPR.		2 mg
AMARYL 2 mg		2 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND	
AMYX 2		2 mg		ZENTIVA A.S.	
DIBIGLIM 2 mg		2 mg		SANDOZ SRL	

GLEMPID 2 mg	2 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
GLIME TAD 2 mg	2 mg		TAD PHARMA GMBH	
GLIMEPIRID LPH 2 mg	2 mg		LABORMED PHARMA SA	
GLIMEPIRIDE 2 mg	2 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
GLIMERAN 2 mg	2 mg		RANBAXY UK LIMITED	
GLIPREX 2 mg	2 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
MEGLIMID 2 mg	2 mg		KRKA D.D.	
TINERIL 2 mg	2 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
A10BB12 GLIMEPIRIDUM		COMPR.		3 mg
AMARYL 3 mg	3 mg		AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND	
AMYX 3	3 mg		ZENTIVA A.S.	
DIBIGLIM 3 mg	3 mg		SANDOZ SRL	
GLEMPID 3 mg	3 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
GLIME TAD 3 mg	3 mg		TAD PHARMA GMBH	
GLIMEPIRID LPH 3 mg	3 mg		LABORMED PHARMA SA	
GLIMEPIRIDE 3 mg	3 mg		ACTAVIS GROUP HF.	
GLIMERAN 3 mg	3 mg		RANBAXY UK LIMITED	
GLIPREX 3 mg	3 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
MEGLIMID 3 mg	3 mg		KRKA D.D.	
OLTAR 3 mg	3 mg		BERLIN CHEMIE AG (MENARINI GROUP)	
TINERIL 3 mg	3 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
A10BB12 GLIMEPIRIDUM		COMPR.		4 mg
AMYX 4	4 mg		ZENTIVA A.S.	
GLEMPID 4 mg	4 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
GLIMERAN 4 mg	4 mg		RANBAXY UK LIMITED	
GLIPREX 4 mg	4 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
MEGLIMID 4 mg	4 mg		KRKA D.D.	
A10BB12 GLIMEPIRIDUM		COMPR.		6 mg
MEGLIMID 6 mg	6 mg		KRKA D.D.	
A10BB12 GLIMEPIRIDUM		COMPR		4 mg
TINERIL 4 mg	4 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	
808 A10BD02		COMBINAȚII (GLIBENCLAMIDUM+METFORMINUM)		Protocol: A027E
Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
A10BD02 COMBINAȚII		COMPR. FILM.		2,5 mg/400 mg
(GLIBENCLAMIDUM+METFORMINUM)				
GLIBOMET(R)	2,5 mg/400 mg		LAB. GUIDOTTI SPA	
A10BD02 COMBINAȚII		COMPR. FILM.		400 mg + 2,5 mg
(GLIBENCLAMIDUM+METFORMINUM)				
GLIFORMIN	400 mg + 2,5 mg		LABORMED PHARMA SA	
A10BD02 COMBINAȚII		CAPS.		400 mg+2,5 mg
(GLIBENCLAMIDUM+METFORMINUM)				
BIDIAB	400 mg + 2,5 mg		ARENA GROUP SA	
A10BD02 COMBINAȚII		COMPR. FILM.		500 mg/2,5 mg
(GLIBENCLAMIDUM+METFORMINUM)				
GLUCOVANCE(R) 500 mg/2,5 mg	500 mg/2,5 mg		MERCK SANTE	
A10BD02 COMBINAȚII		COMPR. FILM.		500 mg/5 mg

(GLIBENCLAMIDUM+METFORMINUM)					
GLUCOVANCE (R) 500 mg/5 mg	500 mg/5 mg		MERCK SANTE		
809 A10BD03	COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM+METFORMINUM)	***			Protocol: A026E
A10BD03 COMBINAȚII	COMPR. FILM.			1 mg/500 mg	
(ROSIGLITAZONUM+METFORMINUM)					
AVANDAMET 1 mg/500 mg	1 mg/500 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC		
A10BD03 COMBINAȚII	COMPR. FILM.			2 mg/1000 mg	
(ROSIGLITAZONUM+METFORMINUM)					
AVANDAMET 2 mg/1000 mg	2 mg/1000 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC		
A10BD03 COMBINAȚII	COMPR. FILM.			2 mg/500 mg	
(ROSIGLITAZONUM+METFORMINUM)					
AVANDAMET 2 mg/500 mg	2 mg/500 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC		
A10BD03 COMBINAȚII	COMPR. FILM.			4 mg/1000 mg	
(ROSIGLITAZONUM+METFORMINUM)					
AVANDAMET 4 mg/1 000 mg	4 mg/1000 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC		
810 A10BD04	COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)	***			Protocol: A027E
A10BD04 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM +	COMPR. FILM.			4 mg/4 mg	
GLIMEPIRIDUM)					
AVAGLIM 4 mg/4 mg	4 mg/4 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC		
A10BD04 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM +	COMPR. FILM.			8 mg/4 mg	
GLIMEPIRIDUM)					
AVAGLIM 8 mg/4 mg	8 mg/4 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC		
811 A10BD05	COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMINUM)	***			Protocol: A025E
A10BD05 COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM +	COMPR. FILM.			15 mg/850 mg	
METFORMINUM)					
COMPETACT	15 mg/850 mg		TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD		
812 A10BF01	ACARBOSUM				
A10BF01 ACARBOSUM	COMPR.			100 mg	
GLUCOBAY (R) 100	100 mg		BAYER HEALTHCARE AG		
A10BF01 ACARBOSUM	COMPR.			50 mg	
GLUCOBAY (R) 50	50 mg		BAYER HEALTHCARE AG		
813 A10BG02	ROSIGLITAZONUM ***				Protocol: A020E
A10BG02 ROSIGLITAZONUM	COMPR. FILM.			4 mg	
AVANDIA 4 mg	4 mg		SMITHKLINE BEECHAM PLC		
814 A10BG03	PIOGLITAZONUM ***				Protocol: A020E
A10BG03 PIOGLITAZONUM	COMPR.			15 mg	
ACTOS 15 mg	15 mg		TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD		
A10BG03 PIOGLITAZONUM	COMPR.			30 mg	
ACTOS 30 mg	30 mg		TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD		
A10BG03 PIOGLITAZONUM	COMPR.			45 mg	
ACTOS 45 mg	45 mg		TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD		
815 A10BH01	SITAGLIPTINUM ***				Protocol: A022E
A10BH01 SITAGLIPTINUM	COMPR. FILM.			100 mg	
JANUVIA 100 mg	100 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD.		
816 A10BX02	REPAGLINIDUM				
A10BX02 REPAGLINIDUM	COMPR.			0,5 mg	
NOVONORM 0,5 mg	0,5 mg		NOVO NORDISK A/S		

A10BX02	REPAGLINIDUM		COMPR.		1 mg	
NOVONORM	1 mg	1 mg		NOVO NORDISK A/S		
A10BX02	REPAGLINIDUM		COMPR.		2 mg	
NOVONORM	2 mg	2 mg		NOVO NORDISK A/S		
817	A10BX04	EXENATIDUM ***				Protocol: A028E
A10BX04	EXENATIDUM		SOL. INJ. ÎN STILOU	INJECTOR PREUMPLUT	10 mg/doza	
BYETTA	10 mg/doza	10 mg/doza		ELI LILLY NEDERLAND BV		
A10BX04	EXENATIDUM		SOL. INJ. ÎN STILOU	INJECTOR PREUMPLUT	5 mg/doza	
BYETTA	5 mg/doza	5 mg/doza		ELI LILLY NEDERLAND BV		
818	A11DA03	BENFOTIAMINUM				
A11DA03	BENFOTIAMINUM		DRAJ.		50 mg	
BENFOGAMMA		50 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
819	A11DBN1	COMBINAȚII **				
A11DBN1	COMBINAȚII		CAPS. MOI			
MILGAMMA (R)	N			WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
A11DBN1	COMBINAȚII		SOL. INJ.			
MILGAMMA (R)	N			WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG		
820	H04AA01	GLUCAGONUM				
H04AA01	GLUCAGONUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		1 mg	
GLUCAGEN	HYPOKIT 1 mg	1 mg		NOVO NORDISK A/S		
SUBLISTA	C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE,	TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.1: HEMOFILIE ȘI TALASEMIE				
827	V03AC01	DEFEROXAMINUM **(3)				Protocol: V001D
V03AC01	DEFEROXAMINUM		LIOF. PT. SOL. INJ./PERF.		500 mg	
DESFERAL		500 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH		
828	V03AC03	DEFERASIROXUM ****				Protocol: V002D
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		125 mg	
EXJADE	125 mg	125 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		250 mg	
EXJADE	250 mg	250 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		500 mg	
EXJADE	500 mg	500 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.		
SUBLISTA	C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE,	TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.2: EPIDERMOLIZA BULOASA				
830	D06AA04	TETRACYCLINUM				
D06AA04	TETRACYCLINUM		UNGUENT		3,00%	
TETRACICLINA	CLORHIDRAT	3%		ANTIBIOTICE SA		
831	D06AX01	ACIDUM FUSIDICUM				
D06AX01	ACIDUM FUSIDICUM		CREMA		2,00%	
FUCIDIN (R)		2%		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		
D06AX01	ACIDUM FUSIDICUM		UNGUENT		2,00%	
FUCIDIN (R)		2%		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		
832	D06BA01	SULFADIAZINUM				
D06BA01	SULFADIAZINUM		CREMA		1,00%	
DERMAZIN (R)	1%	1%		LEK PHARMACEUTICALS D.D.		
833	D07CA01	COMBINAȚII (ACIDUM FUSIDICUM + HYDROCORTISONUM)				Protocol: D001L
D07CA01	COMBINAȚII (ACIDUM FUSIDICUM +		CREMA			
HYDROCORTISONUM)						
FUCIDIN (R)	H			LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS		

834	D07CC01	COMBINAȚII			Protocol: D001L
D07CC01	COMBINAȚII		CREMA		
BELOGENT				A & G MED TRADING S.R.L.	
DIPROGENTA (R)				SCHERING PLOUGH EUROPE	
TRIDERM (R)				SCHERING PLOUGH EUROPE	
D07CC01	COMBINAȚII		UNGUENT		
BELOGENT				A & G MED TRADING S.R.L.	
DIPROGENTA (R)				SCHERING PLOUGH EUROPE	
TRIDERM				SCHERING PLOUGH EUROPE	
836	J01AA07	TETRACYCLINUM			
J01AA07	TETRACYCLINUM		CAPS.		250 mg
TETRACICLINA 250 mg		250 mg		EUROPHARM SA	
TETRACICLINA SANDOZ 250 mg		250 mg		SANDOZ SRL	
838	N03AB02	PHENYTOINUM			
N03AB02	PHENYTOINUM		COMPR.		100 mg
FENITOIN 100 mg		100 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
N03AB02	PHENYTOINUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
PHENHYDAN (R)	SOLUȚIE INJECTABILĂ	50 mg/ml		DESITIN	
SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.3: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ					
839	C02KX01	BOSENTANUM **			Protocol: CI01I
C02KX01	BOSENTANUM		COMPR. FILM.		125 mg
TRACLEER 125 mg		125 mg		ACTELION REGISTRATION LTD.	
Bosentanum este un medicament care nu trebuie administrat la gravide. Sarcina trebuie evitată timp de trei luni după întreruperea tratamentului.					
840	G04BE03	SILDENAFILUM **			Protocol: CI01I
G04BE03	SILDENAFILUM		COMPR. FILM.		20 mg
REVATIO 20 mg		20 mg		PFIZER LTD.	
SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.4: MUCOVISCIDOZA					
841	J01FA09	CLARITHROMYCINUM			
J01FA09	CLARITHROMYCINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		125 mg/5 ml
FROMILID (R) 125 mg/5 ml		125 mg/5 ml		KRKA D.D.	
KLABAX 125 mg/5 ml		125 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
KLACID (R)		125 mg/5 ml		ABBOTT SPA	
LEKOKLAR 125 mg/5 ml		125 mg/5 ml		SANDOZ S.R.L.	
J01FA09	CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		250 mg
CLAR 250		250 mg		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
CLARITROMICINA 250 mg		250 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FROMILID 250		250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
KLABAX 250 mg		250 mg		TERAPIA S.A.	
KLACID (R)		250 mg		ABBOTT SPA	
KLERIMED (R) 250		250 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
LEKOKLAR (R) 250 mg		250 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09	CLARITHROMYCINUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		250 mg/5 ml
KLABAX 250 mg/5 ml		250 mg/5 ml		TERAPIA S.A.	
LEKOKLAR 250 mg/5 ml		250 mg/5 ml		SANDOZ SRL	
J01FA09	CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM.		500 mg

CLAR 500	500 mg		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
CLARITROMICINA 500 mg	500 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FROMILID 500	500 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
KLABAX 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
KLERIMED(R) 500	500 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
LEKOKLAR(R) 500 mg	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM. ELIB. MODIF.		500 mg
KLABAX MR 500 mg	500 mg		TERAPIA S.A.	
LEKOKLAR XL 500 mg	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		500 mg
FROMILID(R) UNO	500 mg		KRKA D.D.	
KLACID SR	500 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
J01FA09 CLARITHROMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		500 mg
KLACID I.V.	500 mg		ABBOTT LABORATORIES LTD.	
842 J01GB01	TOBRAMYCINUM **			
J01GB01 TOBRAMYCINUM		SOL. INHAL.		300 mg/5 ml
TOBI(R)	300 mg/5 ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
Prescriere limitată: Infecții cu agent patogen sensibil confirmat pentru acest tip de antibiotic.				
843 R05CB13	DORNAZA ALFA **			
R05CB13 DORNAZA ALFA		SOL. INHAL.		1 mg/ml
PULMOZYME	1 mg/ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.5: BOLI NEUROLOGICE DEGENERATIVE/INFLAMATORII (POLIRADICULONEVRITA PRIMITIVA, POLINEUROPATIE INFLAMATORIE CRONICA DEMIELINIZANTĂ, SCLEROZA LATERALA AMIOTROFICA) ȘI MIASTENIA GRAVIS				
844 N07XX02	RILUZOLUM **			Protocol: N024G
N07XX02 RILUZOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
RILUTEK 50 mg	50 mg		AVENTIS PHARMA SA	
SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.6: OSTEOGENEZA IMPERFECTA				
846 M05BA03	ACIDUM PAMIDRONICUM			Protocol: M002Q
M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM		LIOF.+ SOLV. PT. SOL. PERF.		15 mg
ARELIA(R) 15 mg	15 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM		CONC. PT. SOL. PERF.		15 mg/ml
PAMIDRONAT TORREX	15 mg/ml		TORREX CHIESI PHARMA GMBH	
M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM		LIOF. PT. SOL. PERF. I.V.		30 mg
PAMIRED 30	30 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM		LIOF. PT. SOL. PERF. I.V.		60 mg
PAMIRED 60	60 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES	
SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.7: SINDROM PRADER WILLI				
847 H01AC01	SOMATROPINUM **			Protocol: H011Q
H01AC01 SOMATROPINUM		SOL. INJ.		10 mg/1,5 ml
NORDITROPIN SIMPLEX x	10 mg/1,5 ml		NOVO NORDISK A/S	
10 mg/1,5 ml				
H01AC01 SOMATROPINUM		SOL. INJ.		10 mg/2 ml
NUTROPINAq 10 mg/2 ml	10 mg/2 ml		IPSEN LIMITED	
H01AC01 SOMATROPINUM		SOL. INJ.		3,3 mg/ml
OMNITROPE 3,3 mg/ml	3,3 mg/ml		SANDOZ GMBH	
H01AC01 SOMATROPINUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		4 mg (12 ui)

ZOMACTON	4 mg (12 ui)		FERING GMBH	
H01AC01 SOMATROPINUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		5.3 mg/ml (16 ui)
GENOTROPIN(R) 16 ui (5,3 mg)	5.3 mg/ml (16 ui)		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H01AC01 SOMATROPINUM		SOL. INJ.		5 mg/1,5 ml
NORDITROPIN SIMPLEX x	5 mg/1,5 ml		NOVO NORDISK A/S	
5 mg/1,5 ml				
SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.8: BOALA FABRY				
848 A16AB04	AGALSIDASUM BETA **			Protocol: A014E
A16AB04	AGALSIDASUM BETA	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		35 mg
FABRAZYME 35 mg	35 mg		GENZYME EUROPE BV	
SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.9: BOALA POMPE				
849 A16AB07	ALGLUCOSIDASUM ALPHA **			Protocol: A030Q
A16AB07	ALGLUCOSIDASUM ALPHA	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		50 mg
MYOZYME 50 mg	50 mg		GENZYME EUROPE B.V.	
SUBLISTA C2-P7: PROGRAMUL NAȚIONAL DE BOLI ENDOCRINE. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZA, GUȘA DATORATĂ CARENȚEI DE IOD ȘI PROLIFERĂRII MALIGNE				
850 A11CC02	DIHYDROTACHYSTEROLUM			
A11CC02	DIHYDROTACHYSTEROLUM	PICĂTURI ORALE-SOL.		0,1 mg/ml
TACHYSTIN	0,1 mg/ml		CHAUVIN ANKERPHARM GMBH	
A11CC02	DIHYDROTACHYSTEROLUM	PICĂTURI ORALE-SOL.		1 mg/ml
A.T. 10(R)	1 mg/ml		MERCK KGAA	
851 A11CC03	ALFACALCIDOLUM			
A11CC03	ALFACALCIDOLUM	CAPS. MOI		0,25 mg
ALPHA D3 0,25 mg	0,25 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
A11CC03	ALFACALCIDOLUM	CAPS. MOI		0,50 mg
ALPHA D3 0,50 mg	0,50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
852 A11CC04	CALCITRIOLUM			
A11CC04	CALCITRIOLUM	CAPS. MOI		0,25 mg
ROCALTROL	0,25 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
853 G03CA03	ESTRADIOLUM			
Prescriere limitată: Utilizat în simptomele caracteristice post-menopauzei, în cazul în care terapia estrogenică în doze reduse a demonstrat intoleranța la administrarea orală cu estrogeni.				
Aceasta limitare este valabilă doar pentru formele farmaceutice Sistem terapeutic transdermic și plasture transdermic.				
NOTA: Estradiol trebuie folosit împreună cu un progestativ oral la femeile nehisterectomizate.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
G03CA03	ESTRADIOLUM	GEL		0,06%
OESTROGEL(R)	0,06%		LAB. BESINS INTERNAȚIONAL	
G03CA03	ESTRADIOLUM	GEL		0,1%
ESTREVA(R)	0,1%		LAB. THERAMEX	
G03CA03	ESTRADIOLUM	COMPR. FILM.		1 mg
ESTROFEM 1 mg	1 mg		NOVO NORDISK A/S	
G03CA03	ESTRADIOLUM	COMPR. VAG.		25 mg
VAGIFEM	25 mg		NOVO NORDISK A/S	
G03CA03	ESTRADIOLUM	IMPLANT		25 mg
RISELLE 25 mg	25 mg		ORGANON NV	

G03CA03	ESTRADIOLUM		PLASTURE TRANSDERM.		50 mg/24ore
CLIMARA		50 mg/24ore		SCHERING AG	
854	G03DC05	TIBOLONUM			Protocol: G007N
G03DC05	TIBOLONUM		COMPR.		2,5 mg
LADYBON		2,5 mg		ZENTIVA A.S.	
G03DC05	TIBOLONUM		COMPR.		2,5 mg
LIVIAL(R)	2,5 mg	2,5 mg		ORGANON NV	
855	G03FA15	ESTRADIOLUMVALERAT+DIENOGEST			Protocol: G002N
G03FA15	ESTRADIOLUMVALERAT+DIENOGEST		DRAJ.		
KLIMODIEN				SCHERING AG	
856	G03XC01	RALOXIFENUM			
Cod restricție 2647: Monoterapie cu medicamente antiabsorbitive pentru tratamentul osteoporozei sexoidoprive la femeile până la vârsta					
de 60 ani, cu scor T<= -2,5, măsurat DEXA (coloana vertebrala sau sold).					
G03XC01	RALOXIFENUM		COMPR. FILM.		60 mg
EVISTA	60 mg	60 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
857	H01AB01	TIREOTROPINUM ALFA			
Prescriere limitată: Anterior administrării iodului radioactiv pentru tratamentul carcinomului tiroidian diferențiat posttiroidectomie totala.					
H01AB01	TIREOTROPINUM ALFA		PULB. PT. SOL. INJ.		0.9 mg
THYROGEN	0,9 mg	0.9 mg		GENZYME EUROPE BV	
858	H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM			
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		125 mg
LEMOD SOLU	125 mg	125 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ȘI SOLV. PT. SOL. INJ		125 mg/2 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		125 mg/2 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		16 mg
MEDROL A 16		16 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		20 mg
LEMOD SOLU	20 mg	20 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ȘI SOLV. PT. SOL. INJ		250 mg/4 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		250 mg/4 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		32 mg
MEDROL 32		32 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		40 mg
LEMOD SOLU	40 mg	40 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. ȘI SOLV. PT. SOL. INJ		40 mg/1 ml
SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL		40 mg/1 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		COMPR.		4 mg
MEDROL 4 mg		4 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		500 mg
LEMOD SOLU	500 mg	500 mg		HEMOFARM S.R.L.	
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		500 mg/7,8 ml
SOLU - MEDROL 500 mg/7,8 ml		500 mg/7,8 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
859	H03AA01	LEVOTHYROXINUM			
H03AA01	LEVOTHYROXINUM		COMPR.		100 mg

EUTHYROX (R) 100	100 mg		MERCK KGAA	
L-THYROXIN 100 BERLIN - CHEMIE	100 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
H03AA01 LEVOTHYROXINUM		COMPR.		200 mg
EUTHYROX (R) 200	200 mg		MERCK KGAA	
H03AA01 LEVOTHYROXINUM		COMPR.		25 mg
EUTHYROX (R) 25	25 mg		MERCK KGAA	
H03AA01 LEVOTHYROXINUM		COMPR.		50 mg
EUTHYROX (R) 50	50 mg		MERCK KGAA	
L-THYROXIN 50	50 mg		BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP	
860 H03AAN1	LEVOTHYROXINUM+KALII IODIDUM			
H03AAN1 LEVOTHYROXINUM+KALII IODIDUM		COMPR.		
JODTHYROX (R) 100/130,8			MERCK KGAA	
861 H03BB02	THIAMAZOLUM			
H03BB02 THIAMAZOLUM		COMPR. FILM.		10 mg
THYROZOL (R) 10 mg	10 mg		MERCK KGAA	
H03BB02 THIAMAZOLUM		COMPR. FILM.		20 mg
THYROZOL (R) 20 mg	20 mg		MERCK KGAA	
H03BB02 THIAMAZOLUM		COMPR. FILM.		5 mg
THYROZOL (R) 5 mg	5 mg		MERCK KGAA	
862 H03CA01	KALII IODIDUM			
H03CA01 KALII IODIDUM		COMPR.		100 mg
JODID 100	100 mg		MERCK KGAA	
H03CA01 KALII IODIDUM		COMPR.		200 mg
JODID 200	200 mg		MERCK KGAA	
863 H05AA02	TERIPARATIDUM **			Protocol: M003M
H05AA02 TERIPARATIDUM		SOL. INJ.		20 mg/80 mg
FORSTEO 20 mg/80 mg	20 mg/80 mg		ELI LILLY NEDERLAND BV	
864 H05BA01	CALCITONINUM (SOMON)			
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SOL. INJ.		100 UI
TONOCALCIN 100 UI	100 UI		ALFA WASSERMANN SPA	
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SPRAY NAZ., SOL.		100 ui/doza
NYLEX 100 UI/doza	100 UI/doza		PHARMACEUTICAL IND. PROEL EPAM. G.CORONIS SA	
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SOL. INJ.		100 UI/ml
NYLEX (R)	100 UI/ml		PROEL E.P. CORONIS SA	
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SPRAY NAZAL - SOL.		200 UI/doza
MIACALCIC (R) NASAL 200	200 ui/doza		NOVARTIS PHARMA GMBH	
NYLEX (R)	200 UI/doza		PROEL E.P. CORONIS SA	
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)		SOL. INJ.		50 ui/ml
MIACALCIC (R)	50 ui/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
865 M05BA04	ACIDUM ALENDRONICUM **			Protocol: M003M
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM		COMPR.		10 mg
FOSAMAX 10 mg	10 mg		MERCK SHARP & DOHME S.R.L.	
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM		COMPR.		70 mg
TEVA NAT	70 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM		COMPR.		70 mg
FOSAMAX 70 mg	70 mg		MERCK SHARP & DOHME S.R.L.	
866 M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM **			Protocol: M003M

M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	3 mg/3 ml	
BONVIVA	3 mg/3 ml	3 mg/3 ml			ROCHE REGISTRATION LTD
M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM		CONC. PT. SOL. PERF.		
BONDRONAT	6 mg/6 ml	6 mg/6 ml			ROCHE REGISTRATION L
M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM		COMPR. FILM.		
BONDRONAT	50 mg	50 mg			ROCHE REGISTRATION L
M05BA06	ACIDUM IBANDRONICUM		COMPR. FILM.		
BONDRONAT	50 mg	50 mg			ROCHE REGISTRATION L
867	M05BA07	ACIDUM RISEDRONICUM	**		Protocol: M003M
M05BA07	ACIDUM RISEDRONICUM		COMPR. FILM.	35 mg	
ACTONEL (R)	SĂPTĂMĂNAL	35 mg			AVENTIS PHARMA AB
RISENDROS	35 mg	35 mg			ZENTIVA A.S.
868	M05BB03	COMBINAȚII (ACIDUM			Protocol: M003M
ALENDRONICUM+COLECALCIFEROLUM)	**				
M05BB03	COMBINAȚII (ACIDUM		COMPR.	70 mg/2800 UI	
ALENDRONICUM+COLECALCIFEROLUM)					
FOSAVANCE	70 mg/2800 UI	70 mg/2800 UI			MERCK SHARP & DOHME LTD.
869	M05BX03	STRONTIUM RANELATUM			
M05BX03	STRONTIUM RANELATUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ	2 g	
OSSEOR	2 g	2 g			LES LAB. SERVIER
872	M05BA08	ACIDUM ZOLEDRONICUM	**		Protocol: M001M
M05BA08	ACIDUM ZOLEDRONICUM		SOL. PERF.	5 mg/100 ml	
ACLASTA	5 mg/100 ml	5 mg/100 ml			NOVARTIS EUROPHARM LTD.
M05BA08	ACIDUM ZOLEDRONICUM		PULB. + SOLV. SOL. PERF.		
ZOMETA	4 mg	4 mg			NOVARTIS EUROPHARM L
1218	H03BB01	CARBIMAZOLUM			
H03BB01	CARBIMAZOLUM		COMPR. FILM.	5 mg	
CARBIMAZOLE	5	5 mg			REMEDICA LTD.
SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ. P9.1: TRANSPLANT MEDULAR					
873	A04AA01	ONDANSETRONUM	**		
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ.		
OSETRON	4 mg	2 mg/ml			DR. REDDY'S LABORATO
OSETRON	8 mg	2 mg/ml			DR. REDDY'S LABORATORIES
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ./PERF.	2 mg/ml	
EMESET	4 mg/2 ml	2 mg/ml			CIPLA (UK) LIMITED
EMESET	8 mg/4 ml	2 mg/ml			CIPLA (UK) LIMITED
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. FILM.	4 mg	
ONDANSETRON	TEVA 4 mg	4 mg			TEVA PHARMACEUTICALS SRL
ONDANTOR	4 mg	4 mg			SANDOZ SRL
OSETRON	4 mg	4 mg			DR. REDDY'S LABORATORIES
SETRONON	4 mg	4 mg			PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
ZOFRAN	4 mg	4 mg			GLAXO WELLCOME UK LTD.
A04AA01	ONDANSETRONUM		COMPR. ORODISPERSABILE	4 mg	
ONDARAN	MD 4 mg	4 mg			RANBAXY UK LTD.
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ.	4 mg/2 ml	
ZOFRAN	4 mg/2 ml	4 mg/2 ml			GLAXO WELLCOME UK LIMITED
A04AA01	ONDANSETRONUM		SOL. INJ./PERF.	4 mg/2 ml	

SETRONON 4 mg/2 ml	4 mg/2 ml		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
A04AA01 ONDANSETRONUM		COMPR. FILM.		8 mg
ONDANSETRON TEVA 8 mg	8 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
ONDANTOR 8 mg	8 mg		SANDOZ SRL	
OSETRON 8 mg	8 mg		DR. REDDY'S LABORATORIES (UK) LTD	
SETRONON 8 mg	8 mg		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
ZOFRAN 8 mg	8 mg		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
A04AA01 ONDANSETRONUM		COMPR. ORODISPERSABILE		8 mg
ONDARAN MD 8 mg	8 mg		RANBAXY UK LIMITED	
A04AA01 ONDANSETRONUM		SOL. INJ.		8 mg/4 ml
ZOFRAN 8 mg/4 ml	8 mg/4 ml		GLAXO WELLCOME UK LIMITED	
A04AA01 ONDANSETRONUM		SOL. INJ./PERF.		8 mg/4 ml
SETRONON 8 mg/4 ml	8 mg/4 ml		PLIVA LJUBLJANA D.O.O.	
874 A05AA02	ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM			
NOTA: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM		CAPS.		250 mg
URSOFALK(R)	250 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
URSOSAN	250 mg		PRO. MED. CS PRAHA AS	
875 B01AB08	REVIPARINUM			
B01AB08 REVIPARINUM		SOL. INJ.		1432 ui/0.25 ml
CLIVARIN(R) 1432UI/0,25 ml	1432 ui/0.25 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
B01AB08 REVIPARINUM		SOL. INJ.		3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN(R) 3436 UI/0,6 ml	3436 ui/0.6 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
878	Abrogată			
879	Abrogată			
880 J01CR03	TICARCILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM			
J01CR03 TICARCILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		3.2 g
TIMENTIN 3,2 g	3.2 g		BEECHAM GROUP PLC	
881 J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM			
J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		
TAZOCIN 2,25			WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
TAZOCIN 4,5			WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
882 J01DH02	MEROPENEMUM			
J01DH02 MEROPENEMUM		PULB. PT. SOL. INJ. I.V./PERF.		1 g
MERONEM IV 1 g	1 g		ASTRAZENECA UK LTD.	
J01DH02 MEROPENEMUM		PULB. PT. SOL. INJ. I.V./PERF.		500 mg
MERONEM IV 500 mg	500 mg		ASTRAZENECA UK LTD.	
883 J01DH51	IMIPENEMUM + CILASTATINUM			
J01DH51 IMIPENEMUM + CILASTATINUM		PULB. PT. SOL. PERF.		
TIENAM I.V.			MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
884 J01XA01	VANCOMYCINUM			
J01XA01 VANCOMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		1 g
VANCOMYCIN TEVA	1 g		TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY	
J01XA01 VANCOMYCINUM		PULB. LIOF. PT. SOL. PERF./INJ		1 g
EDICIN	1 g		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
J01XA01 VANCOMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		500 mg

VANCOMYCIN TEVA	500 mg		TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY	
J01XA01 VANCOMYCINUM		LIOF. PT. SOL. PERF./INJ.		500 mg
EDICIN	500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
885 J01XA02	TEICOPLANINUM			
J01XA02 TEICOPLANINUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		400 mg
TARGOCID(R) 400 mg	400 mg		AVENTIS PHARMA LTD.	
887 J01XX08	LINEZOLIDUM			
J01XX08 LINEZOLIDUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml
ZYVOXID(R)	100 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08 LINEZOLIDUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
ZYVOXID(R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08 LINEZOLIDUM		COMPR. FILM.		600 mg
ZYVOXID(R)	600 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
888 J02AC01	FLUCONAZOLUM			
Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.				
Profilaxia secundara a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.				
Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.				
Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.				
Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
J02AC01 FLUCONAZOLUM		CAPS.		100 mg
DIFLAZON 100 mg	100 mg		KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg	100 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 100 mg	100 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 100	100 mg		VIM SPECTRUM SRL	
FUNGOLON 100 mg	100 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		CAPS.		150 mg
DIFLAZON 150 mg	150 mg		KRKA D.D.	
DIFLUCAN 150 mg	150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
FLUCONAZOL 150 mg	150 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg	150 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg	150 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ(R) 150	150 mg		SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg	150 mg		TERAPIA SA	
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg	150 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 150 mg	150 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 150	150 mg		VIM SPECTRUM SRL	
MYCOMAX 150	150 mg		ZENTIVA AS	
MYCOSYSTA(R) 150 mg	150 mg		GEDEON RICHTER PLC.	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		CAPS.		200 mg
DIFLAZON 200 mg	200 mg		KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg	200 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
DIFLAZON(R)	2 mg/ml		KRKA D.D.	
DIFLUCAN(R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
MYCOMAX(R) INF	2 mg/ml		ZENTIVA AS	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		CAPS.		50 mg

DIFLAZON 50 mg	50 mg		KRKA D.D.	
DIFLUCAN 50 mg	50 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
FLUCONAZOL 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 50	50 mg		SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg	50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 50	50 mg		VIM SPECTRUM SRL	
FUNGOLON 50 mg	50 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		50 mg/5 ml
DIFLUCAN (R) 50 mg/5 ml	50 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
889 J02AC03	VORICONAZOLUM **			Protocol: J012B
J02AC03	VORICONAZOLUM	COMPR. FILM.		200 mg
VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM	PULB. PT. SOL. PERF.		200 mg
VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
VFEND 40 mg/ml	40 mg/ml		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM	COMPR. FILM.		50 mg
VFEND 50 mg	50 mg		PFIZER LTD.	
890 J02AC04	POSACONAZOLUM **			
Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice invazive la pacienții aflați sub chimioterapie de inducție-remisie				
pentru LAM sau pentru sindroame mielodisplazice și care prezintă risc înalt de a dezvolta infecții fungice masive.				
Profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice invazive la pacienții în procedura de transplant medular și aflați sub terapie imunosupresoare cu doze mari, cu risc mare de a dezvolta infecții fungice masive.				
J02AC04	POSACONAZOLUM	SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
NOXAFIL SP 40 mg/ml	40 mg/ml		SP EUROPE	
891 J02AX04	CASPOFUNGINUM **			Protocol: J010D
J02AX04	CASPOFUNGINUM	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		50 mg
CANCIDAS 50 mg	50 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD	
J02AX04	CASPOFUNGINUM	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		70 mg
CANCIDAS 70 mg	70 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD	
893 J05AB01	ACICLOVIRUM			
J05AB01	ACICLOVIRUM	CAPS.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		ARENA GROUP SA	
EUVIROX 200 mg	200 mg		EUROPHARM SA	
J05AB01	ACICLOVIRUM	COMPR.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
CLOVIRAL 200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
ZOVIRAX	200 mg		GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.	
J05AB01	ACICLOVIRUM	COMPR. DISP.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
LOVIR 200 mg	200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J05AB01	ACICLOVIRUM	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		250 mg
VIROLEX	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	

J05AB01	ACICLOVIRUM		CAPS.		400 mg
	ACICLOVIR 400 mg	400 mg		ARENA GROUP S.A.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR.		400 mg
	ACICLOVIR 400 mg	400 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR. FILM.		400 mg
	ACIKLOVIR	400 mg		A & G MED TRADING S.R.L.	
894	J05AB11	VALACYCLOVIRUM			
J05AB11	VALACYCLOVIRUM		COMPR. FILM.		500 mg
	VALTREX 500 mg	500 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
895	J05AB14	VALGANCICLOVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.					
J05AB14	VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.		450 mg
	VALCYTE (R) 450 mg	450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
897	L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM			
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		1 g
	ENDOXAN (R) 1 g	1 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V.		200 mg
	ENDOXAN 200 mg	200 mg		ACTAVIS S.R.L.	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		500 mg
	ENDOXAN (R) 500 mg	500 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		DRAJ.		50 mg
	ENDOXAN (R) 50 mg	50 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
898	L01AA03	MELPHALANUM			
L01AA03	MELPHALANUM		COMPR. FILM.		2 mg
	ALKERAN 2 mg	2 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
899	L01AA06	IFOSFAMIDUM			
L01AA06	IFOSFAMIDUM		PULB. PT. SOL. PERF.		1 g
	HOLOXAN 1 g	1 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA06	IFOSFAMIDUM		PULB. PT. SOL. PERF.		2 g
	HOLOXAN 2 g	2 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA06	IFOSFAMIDUM		PULB. PT. SOL. PERF.		500 mg
	HOLOXAN 500 mg	500 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
900	L01AB01	BUSULFANUM			
L01AB01	BUSULFANUM		COMPR. FILM.		2 mg
	MYLERAN	2 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
901	L01BA01	METHOTREXATUM			
L01BA01	METHOTREXATUM		CONC. PT. SOL. INJ./PERF.		100 mg/ml
	METHOTREXAT "EBEWE" 1000 mg	100 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
	METHOTREXAT "EBEWE" 500 mg	100 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
	METHOTREXAT "EBEWE" 5000 mg	100 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
L01BA01	METHOTREXATUM		SOL. INJ./PERF.		10 mg/ml
	METHOTREXAT "EBEWE" 50 mg	10 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
L01BA01	METHOTREXATUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		50 mg
	ANTIFOLAN (R) 50 mg	50 mg		SINDAN SRL	
L01BA01	METHOTREXATUM		SOL. INJ.		5 mg/ml
	METHOTREXAT "EBEWE" 5 mg	5 mg/ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	

902	L01BB05	FLUDARABINUM			
L01BB05	FLUDARABINUM		COMPR. FILM.		10 mg
FLUDARA (R)	ORAL	10 mg		SCHERING AG	
L01BB05	FLUDARABINUM		LIOF. PT. SOL. INJ./PERF.		50 mg
FLUDARA		50 mg		SCHERING AG	
903	L01CB01	ETOPOSIDUM			
L01CB01	ETOPOSIDUM		CAPS. MOI		100 mg
VEPESID		100 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
L01CB01	ETOPOSIDUM		CONC. PT. SOL. PERF.		100 mg/5 ml
ETOPOSID "EBEWE"	100 mg/5 ml	100 mg/5 ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
SINTOPOZID	100 mg/5 ml	100 mg/5 ml		ACTAVIS S.R.L.	
L01CB01	ETOPOSIDUM		CONC. PT. SOL. PERF.		20 mg/ml
ETOPOSIDE - TEVA		20 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
L01CB01	ETOPOSIDUM		CAPS. MOI		50 mg
VEPESID		50 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT	
904	L01DB06	IDARUBICINUM			
L01DB06	IDARUBICINUM		CAPS.		10 mg
ZAVEDOS		10 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
L01DB06	IDARUBICINUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		5 mg
ZAVEDOS	5 mg	5 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
905	L01DB07	MITOXANTRONUM **			
L01DB07	MITOXANTRONUM		CONC. PT. SOL. PERF.		2 mg/ml
MITOXANTRONE TEVA	2 mg/ml	2 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
L01DB07	MITOXANTRONUM		SOL. PERF.		20 mg/10 ml
NOVANTRONE		20 mg/10 ml		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
L01DB07	MITOXANTRONUM		CONC. PT. SOL. INJ.		2 mg/ml
ONKOTRONE		2 mg/ml		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
906	L01XA01	CISPLATINUM			
L01XA01	CISPLATINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		10 mg
SINPLATIN	10 mg	10 mg		ACTAVIS S.R.L.	
L01XA01	CISPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		10 mg/20 ml
CISPLATIN "EBEWE"	10 mg/20 ml	10 mg/20 ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
CISPLATIN TEVA	10 mg/20 ml	10 mg/20 ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
L01XA01	CISPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		1 mg/1 ml
SINPLATIN	1 mg/1 ml	1 mg/1 ml		ACTAVIS S.R.L.	
L01XA01	CISPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		25 mg/50 ml
CISPLATIN "EBEWE"	25 mg/50 ml	25 mg/50 ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
L01XA01	CISPLATINUM		LIOF. PT. SOL. PERF.		50 mg
SINPLATIN	50 mg	50 mg		ACTAVIS S.R.L.	
L01XA01	CISPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		50 mg/100 ml
CISPLATIN "EBEWE"	50 mg/100 ml	50 mg/100 ml		EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	
907	L01XA02	CARBOPLATINUM			
L01XA02	CARBOPLATINUM		CONC. PT. SOL. PERF.		10 mg/ml
CARBOPLATIN "EBEWE"	10 mg/ml	10 mg/ml		EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG	
CARBOPLATIN ACTAVIS	10 mg/ml	10 mg/ml		ACTAVIS S.R.L.	
CARBOPLATIN TEVA	10 mg/ml	10 mg/ml		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
908	L01XC04	ALEMTUZUMABUM **			

L01XC04	ALEMTUZUMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml
	MABCAMPATH 10 mg/ml	10 mg/ml	GENZYME EUROPE BV	
L01XC04	ALEMTUZUMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.	30 mg/ml
	MABCAMPATH 30 mg/ml	30 mg/ml	GENZYME EUROPE BV	
909	L01XC02	RITUXIMABUM **		
L01XC02	RITUXIMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml
	MABTHERA 100 mg	10 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	
	MABTHERA 500 mg	10 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	

910 L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) **

Prescriere limitată: Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică standard pentru bolile maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice), precum și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienții care primesc terapie mieloablativă urmata de transplant de măduvă osoasă.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.	30 MU/0,5 ml
	NEUPOGEN (R)	30 MU/0,5 ml	AMGEN EUROPE B.V.	
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.	48 MU/0,5 ml
	NEUPOGEN (R)	48 MU/0,5 ml	AMGEN EUROPE B.V.	

911 L04AA01 CICLOSPORINUM

Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefa la pacienții supuși procedurii de transplant. Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI	100 mg
	EQUORAL (R) 100 mg	100 mg	IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01	CICLOSPORINUM		SOL. ORALĂ	100 mg/ml
	EQUORAL (R)	100 mg/ml	IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
	SANDIMMUN NEORAL (R)	100 mg/ml	NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI	25 mg
	CICLORAL (R) HEXAL (R) 25 mg	25 mg	HEXAL AG	
	EQUORAL (R) 25 mg	25 mg	IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
	SANDIMMUN NEORAL (R)	25 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI	50 mg
	CICLORAL (R) HEXAL 50 mg	50 mg	HEXAL AG	
	EQUORAL (R) 50 mg	50 mg	IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
	SANDIMMUN NEORAL (R)	50 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	

913 L04AA05 TACROLIMUSUM **

Prescriere limitată: Tratamentul rejetului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.	0,5 mg
	ADVAGRAF 0,5 mg	0,5 mg	ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.	0,5 mg
	PROGRAF (R) 0,5 mg	0,5 mg	ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.	1 mg
	PROGRAF (R) 1 mg	1 mg	ASTELLAS IRELAND CO. LTD.	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.	1 mg
	ADVAGRAF 1 mg	1 mg	ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.	5 mg

PROGRAF(R) 5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05 TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		5 mg
ADVAGRAF 5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05 TACROLIMUSUM		CONC. PT. SOL. PERF.		5 mg/ml
PROGRAF(R) 5 mg/ml	5 mg/ml		ASTELLAS PHARMA GMBH	
914 L04AA06	MYCOPHENOLATUM **			
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		180 mg
MYFORTIC 180 mg	180 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		1 g/5 ml
CELLCEPT 1 mg/5 ml	1 g/5 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		CAPS.		250 mg
CELLCEPT 250 mg	250 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
MYFENAX 250 mg	250 mg		TEVA PHARMA BV	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		360 mg
MYFORTIC 360 mg	360 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		CAPS.		500 mg
MYFENAX 500 mg	500 mg		TEVA PHARMA BV	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM.		500 mg
CELLCEPT 500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		500 mg
CELLCEPT 500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
915 L04AA08	DACLIZUMABUM **			
L04AA08 DACLIZUMABUM		CONC. PT. SOL. PERF.		5 mg/ml
ZENAPAX 5 mg/ml	5 mg/ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
916 L04AA10	SIROLIMUS **			
Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L04AA10 SIROLIMUS		COMPR. FILM.		1 mg
RAPAMUNE 1 mg	1 mg		WYETH EUROPA LTD.	
917 L04AA11	ETANERCEPTUM **			
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		25 mg
ENBREL 25 mg	25 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
L04AA11 ETANERCEPTUM		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		50 mg
ENBREL 50 mg	50 mg		WYETH EUROPA LIMITED	
918 N02AX02	TRAMADOLUM			
Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide				
Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirina și /sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. MODIF.		100 mg
TRAMADOLOR(R) 100 ID	100 mg		HEXAL AG	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		100 mg
NOAX UNO 100 mg	100 mg		LABOPHARM EUROPE LIMITED	
TRALGIT SR 100	100 mg		ZENTIVA AS	

TRAMADOL(R) RETARD	100 mg		KRKA D.D.	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		100 mg
TRAMAL RETARD 100 mg	100 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. INJ.		100 mg
MABRON	100 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
TRADOLAN	100 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute				
N02AX02 TRAMADOLUM		SUPOZ.		100 mg
TRADOLAN	100 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
TRAMADOL	100 mg		KRKA D.D.	
TRAMAG 100	100 mg		MAGISTRA C & C	
TRAMAL(R)	100 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. INJ.		100 mg/2 ml
TRALGIT 100	100 mg/2 ml		ZENTIVA A.S.	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute				
N02AX02 TRAMADOLUM		PIC. ORALE, SOL.		100 mg/ml
TRALGIT	100 mg/ml		ZENTIVA A.S.	
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
TRADOLAN	100 mg/ml		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		150 mg
TRALGIT SR 150	150 mg		ZENTIVA AS	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		150 mg
TRAMADOL RETARD 150 mg	150 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
TRAMAL RETARD 150 mg	150 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		200 mg
NOAX UNO 200 mg	200 mg		LABOPHARM EUROPE LIMITED	
TRALGIT SR 200	200 mg		ZENTIVA AS	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		200 mg
TRAMADOL RETARD 200 mg	200 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
TRAMAL RETARD 200 mg	200 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		300 mg
NOAX UNO 300 mg	300 mg		LABOPHARM EUROPE LIMITED	
N02AX02 TRAMADOLUM		CAPS.		50 mg
K-ALMA(R)	50 mg		ANTIBIOTICE SA	
MABRON 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
TRALGIT 50	50 mg		ZENTIVA A.S.	
TRAMACALM	50 mg		AC HELCOR SRL	
TRAMADOL	50 mg		KRKA D.D.	
TRAMADOL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	
TRAMADOL AL 50	50 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
TRAMADOL ARENA	50 mg		ARENA GROUP S.A.	
TRAMAL(R)	50 mg		GRUNENTHAL GMBH	
URGENDOL	50 mg		MEDICAROM GROUP SRL	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR.		50 mg
TRAMADOL 50 mg	50 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
TRAMADOL EEL	50 mg		BIO EEL SRL	
TRAMAG 50	50 mg		MAGISTRA C & C	

N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
	TRADOLAN 50 mg	50 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		SOL. INJ.		50 mg
	TRADOLAN 50 mg	50 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute					
N02AX02	TRAMADOLUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
	TRALGIT 50	50 mg/ml		ZENTIVA A.S.	
	TRAMADOL	50 mg/ml		KRKA D.D.	
	TRAMADOL(R) AL 100 Fiole	50 mg/ml		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
	TRAMAL(R) 100	50 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
	TRAMAL(R) 50	50 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
	URGENDOL	50 mg/ml		MEDICAROM GROUP SRL	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute					
N02AX02	TRAMADOLUM		PIC. ORALE, SOL.		
	TRAMADOL AL PICĂTURI			ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
N02AX02	TRAMADOLUM		PICĂTURI ORALE-SOL.		100 mg/ml
	TRAMAL(R)	100 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
919	R05CB13	DORNAZA ALFA **			
R05CB13	DORNAZA ALFA		SOL. INHAL.		1 mg/ml
	PULMOZYME	1 mg/ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
920	V03AC03	DEFERASIROXUM **			
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		125 mg
	EXJADE 125 mg	125 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		250 mg
	EXJADE 250 mg	250 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
V03AC03	DEFERASIROXUM		COMPR. DISP.		500 mg
	EXJADE 500 mg	500 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
921	V03AF01	MESNUM			
V03AF01	MESNUM		SOL. INJ.		400 mg/4 ml
	UROMITEXAN(R) 400 mg	400 mg/4 ml		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ.					
P9.2: TRANSPLANT DE CORD					
922	B01AB08	REVIPARINUM			
B01AB08	REVIPARINUM		SOL. INJ.		1432 ui/0,25 ml
	CLIVARIN(R) 1432UI/0,25 ml	1432 ui/0,25 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
B01AB08	REVIPARINUM		SOL. INJ.		3436 ui/0.6 ml
	CLIVARIN(R) 3436 UI/0,6 ml	3436 ui/0.6 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
923	B05AA06	POLYGELINUM			
B05AA06	POLYGELINUM		SOL. PERF.		3.5%
	HAEMACCEL	3.5%		THERASELECT GMBH	
924	C01CA24	EPINEPHRINUM			
C01CA24	EPINEPHRINUM		SOL. INJ.		1 mg/ml
	ADRENALINA 1 mg	1 mg/ml		TERAPIA SA	
925	J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM			
J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		
	TAZOCIN 2,25			WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
	TAZOCIN 4,5			WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	

926	J01DD12	CEFOPERAZONUM			
J01DD12	CEFOPERAZONUM		PULB. PT. SOL. INJ.		1 g
LYZONE 1 g		1 g		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
MEDOCEF 1 g		1 g		MEDOCHEMIE LTD.	
J01DD12	CEFOPERAZONUM		PULB. PT. SOL. INJ.		2 g
LYZONE 2 g		2 g		MEDICAROM GROUP S.R.L.	
MEDOCEF 2 g		2 g		MEDOCHEMIE LTD.	
J01DD12	CEFOPERAZONUM		PULB. PT. SOL. INJ.		500 mg
CEFOZON 500 mg		500 mg		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
J01DD12	CEFOPERAZONUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.I.M./I.V.		1 g
CEFOZON 1 g		1 g		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
927	J01DH51	IMIPENEMUM + CILASTATINUM			
J01DH51	IMIPENEMUM + CILASTATINUM		PULB. PT. SOL. PERF.		
TIENAM I.V.				MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	
928	J01XX08	LINEZOLIDUM			
J01XX08	LINEZOLIDUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml
ZYVOXID(R)		100 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08	LINEZOLIDUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
ZYVOXID(R)		2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08	LINEZOLIDUM		COMPR. FILM.		600 mg
ZYVOXID(R)		600 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
929	J02AC01	FLUCONAZOLUM			
Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.					
Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.					
Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.					
Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.					
Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		100 mg
DIFLAZON 100 mg		100 mg		KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg		100 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 100 mg		100 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 100		100 mg		VIM SPECTRUM SRL	
FUNGOLON 100 mg		100 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		150 mg
DIFLAZON 150 mg		150 mg		KRKA D.D.	
DIFLUCAN 150 mg		150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
FLUCONAZOL 150 mg		150 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg		150 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg		150 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ(R) 150		150 mg		SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg		150 mg		TERAPIA SA	
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg		150 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 150 mg		150 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 150		150 mg		VIM SPECTRUM SRL	
MYCOMAX 150		150 mg		ZENTIVA AS	
MYCOSYSTA(R) 150 mg		150 mg		GEDEON RICHTER PLC.	

J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		200 mg
	DIFLAZON 200 mg	200 mg		KRKA D.D.	
	FLUCONAZOLE TEVA 200 mg	200 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
	DIFLAZON(R)	2 mg/ml		KRKA D.D.	
	DIFLUCAN(R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	MYCOMAX(R) INF	2 mg/ml		ZENTIVA AS	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		50 mg
	DIFLAZON 50 mg	50 mg		KRKA D.D.	
	DIFLUCAN 50 mg	50 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	FLUCONAZOL 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
	FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
	FLUCONAZOL SANDOZ(R) 50	50 mg		SANDOZ SRL	
	FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
	FLUCONAZOLE TEVA 50 mg	50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
	FLUCORIC 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
	FLUCOVIM 50	50 mg		VIM SPECTRUM SRL	
	FUNGOLON 50 mg	50 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		50 mg/5 ml
	DIFLUCAN(R) 50 mg/5 ml	50 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
930	J02AC03	VORICONAZOLUM **			Protocol: J012B
J02AC03	VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		200 mg
	VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		PULB. PT. SOL. PERF.		200 mg
	VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
	VFEND 40 mg/ml	40 mg/ml		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
	VFEND 50 mg	50 mg		PFIZER LTD.	
932	J05AB14	VALGANCICLOVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.					
J05AB14	VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.		450 mg
	VALCYTE(R) 450 mg	450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
933	L04AA01	CICLOSPORINUM			
Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefa la pacienții supuși procedurii de transplant. Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		100 mg
	EQUORAL(R) 100 mg	100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01	CICLOSPORINUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
	EQUORAL(R)	100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
	SANDIMMUN NEORAL(R)	100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		25 mg
	CICLORAL(R) HEXAL(R) 25 mg	25 mg		HEXAL AG	
	EQUORAL(R) 25 mg	25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
	SANDIMMUN NEORAL(R)	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	

L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		50 mg
	CICLORAL (R) HEXAL 50 mg	50 mg		HEXAL AG	
	EQUORAL (R) 50 mg	50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
	SANDIMMUN NEORAL (R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
935	L04AA05		TACROLIMUSUM **		
Prescriere limitată: Tratamentul rejetului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		0,5 mg
	ADVAGRAF 0,5 mg	0,5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		0,5 mg
	PROGRAF (R) 0,5 mg	0,5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant cardiac					
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		1 mg
	PROGRAF (R) 1 mg	1 mg		ASTELLAS IRELAND CO. LTD.	
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant cardiac					
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		1 mg
	ADVAGRAF 1 mg	1 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		5 mg
	PROGRAF (R) 5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant cardiac					
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		5 mg
	ADVAGRAF 5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CONC. PT. SOL. PERF.		5 mg/ml
	PROGRAF (R) 5 mg/ml	5 mg/ml		ASTELLAS PHARMA GMBH	
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant cardiac					
936	L04AA06		MYCOPHENOLATUM **		
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		180 mg
	MYFORTIC 180 mg	180 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		1 g/5 ml
	CELLCEPT 1 mg/5 ml	1 g/5 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefa la pacienții care primesc transplant alogen cardiac.					
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		CAPS.		250 mg
	CELLCEPT 250 mg	250 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
	MYFENAX 250 mg	250 mg		TEVA PHARMA BV	
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefa la pacienții care primesc transplant alogen cardiac.					
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		360 mg
	MYFORTIC 360 mg	360 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		CAPS.		500 mg
	MYFENAX 500 mg	500 mg		TEVA PHARMA BV	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM.		500 mg
	CELLCEPT 500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefa la pacienții care primesc transplant alogen cardiac.					
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		500 mg
	CELLCEPT 500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefa la pacienții care primesc transplant alogen cardiac.					
SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ.					
P9.3 TRANSPLANT HEPATIC					

937 A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM
 NOTA: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare.
 Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A05AA02	ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	CAPS.		250 mg
URSOFALK (R)		250 mg	DR. FALK PHARMA GMBH	
URSOSAN		250 mg	PRO. MED. CS PRAHA AS	
938	B01AB05	ENOXAPARINUM		
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.		2000 ui anti-Xa/0,2 ml
CLEXANE	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.		4000 ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.		6000 ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.		8000 ui anti-Xa/0.8 ml
CLEXANE	8000 ui anti-Xa/0.8 ml	8000 ui anti-Xa/0.8 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.		2000 ui anti-Xa/0,2 ml
CLEXANE	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.		4000 ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.		6000 ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	LAB. AVENTIS	
939	B01AB08	REVIPARINUM		
B01AB08	REVIPARINUM	SOL. INJ.		1432 ui/0,25 ml
CLIVARIN (R)	1432UI/0,25 ml	1432 ui/0,25 ml	ABBOTT GMBH&CO.KG	
B01AB08	REVIPARINUM	SOL. INJ.		3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN (R)	3436 UI/0,6 ml	3436 ui/0.6 ml	ABBOTT GMBH&CO.KG	
940	B01AC11	ILOPROSTUM **		
B01AC11	ILOPROSTUM	CONC. PT. SOL. PERF.		20 mg/ml
ILOMEDIN (R)	20	20 mg/ml	SCHERING AG	
941	B01AD02	ALTEPLASUM **		
B01AD02	ALTEPLASUM	LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		50 mg
ACTILYSE		50 mg	BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
944	C03EB01	COMBINAȚII (SPIRONOLACTONUM+FUROSEMIDUM)		
Electroliții serici trebuie să fie verificați periodic.				
C03EB01	COMBINAȚII	CAPS.		
(SPIRONOLACTONUM+FUROSEMIDUM)				
DIUREX 50			TERAPIA SA	
945	H01BA02	DESMOPRESSINUM		
H01BA02	DESMOPRESSINUM			
MINIRIN	0,2 mg	0,2 mg	FERRING AB	
H01BA02	DESMOPRESSINUM	COMPR.		0,2 mg
MINIRIN	0,2 mg	0,2 mg	FERRING AB	
946	J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM		
J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	LIOF. PT. SOL. INJ.		
TAZOCIN	2,25		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
TAZOCIN	4,5		WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
947	J01XX08	LINEZOLIDUM		

J01XX08	LINEZOLIDUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml
ZYVOXID (R)		100 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08	LINEZOLIDUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
ZYVOXID (R)		2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08	LINEZOLIDUM		COMPR. FILM.		600 mg
ZYVOXID (R)		600 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
948	J02AC03	VORICONAZOLUM **			Protocol: J012B
J02AC03	VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		200 mg
VFEND 200 mg		200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		PULB. PT. SOL. PERF.		200 mg
VFEND 200 mg		200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
VFEND 40 mg/ml		40 mg/ml		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
VFEND 50 mg		50 mg		PFIZER LTD.	
949	J02AX04	CASPOFUNGINUM **			Protocol: J010D
J02AX04	CASPOFUNGINUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		50 mg
CANCIDAS 50 mg		50 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD	
J02AX04	CASPOFUNGINUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		70 mg
CANCIDAS 70 mg		70 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD	
951	J05AB14	VALGANCICLOVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.					
J05AB14	VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.		450 mg
VALCYTE (R) 450 mg		450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
953	L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)			
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		30 MU/0,5 ml
NEUPOGEN (R)		30 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		48 MU/0,5 ml
NEUPOGEN (R)		48 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
954	L04AA01	CICLOSPORINUM			
Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefa la pacienții supuși procedurii de transplant. Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		100 mg
EQUORAL (R) 100 mg		100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01	CICLOSPORINUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
EQUORAL (R)		100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)		100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		25 mg
CICLORAL (R) HEXAL (R) 25 mg		25 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 25 mg		25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)		25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		50 mg
CICLORAL (R) HEXAL 50 mg		50 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 50 mg		50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)		50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	

955 L04AA05 TACROLIMUSUM **
Prescriere limitată: Tratamentul rejetului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.
Profilaxia rejetului de grefa la pacienții care primesc transplant hepatic alogen.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		0,5 mg
ADVAGRAF	0,5 mg	0,5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		0,5 mg
PROGRAF(R)	0,5 mg	0,5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		1 mg
PROGRAF(R)	1 mg	1 mg		ASTELLAS IRELAND CO. LTD.	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		1 mg
ADVAGRAF	1 mg	1 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		5 mg
PROGRAF(R)	5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		5 mg
ADVAGRAF	5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CONC. PT. SOL. PERF.		5 mg/ml
PROGRAF(R)	5 mg/ml	5 mg/ml		ASTELLAS PHARMA GMBH	

956 L04AA06 MYCOPHENOLATUM **

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefa la pacienții care primesc transplant alogen hepatic.

L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		180 mg
MYFORTIC	180 mg	180 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		1 g/5 ml
CELLCEPT	1 mg/5 ml	1 g/5 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefa la pacienții care primesc transplant alogen hepatic

L04AA06	MYCOPHENOLATUM		CAPS.		250 mg
CELLCEPT	250 mg	250 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
MYFENAX	250 mg	250 mg		TEVA PHARMA BV	

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefa la pacienții care primesc transplant alogen hepatic

L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		360 mg
MYFORTIC	360 mg	360 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		CAPS.		500 mg
MYFENAX	500 mg	500 mg		TEVA PHARMA BV	

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefa la pacienții care primesc transplant alogen hepatic

L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM.		500 mg
CELLCEPT	500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		500 mg
CELLCEPT	500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	

957 L04AA10 SIROLIMUS **

L04AA10	SIROLIMUS		COMPR. FILM.		1 mg
RAPAMUNE	1 mg	1 mg		WYETH EUROPA LTD.	

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie

SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ.

P9.4 TRANSPLANT RENAL, TRANSPLANT COMBINAT RINICHI ȘI PANCREAS

958 A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM

NOTA: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A05AA02	ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM		CAPS.		250 mg
URSOFALK (R)		250 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
URSOSAN		250 mg		PRO. MED. CS PRAHA AS	
959	A11CC03	ALFACALCIDOLUM			
A11CC03	ALFACALCIDOLUM		CAPS. MOI		0,25 mg
ALPHA D3	0,25 mg	0,25 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
A11CC03	ALFACALCIDOLUM		CAPS. MOI		0,50 mg
ALPHA D3	0,50 mg	0,50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	
960	B01AB05	ENOXAPARINUM			
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		2000 ui anti-Xa/0,2 ml
CLEXANE	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui anti-Xa/0,2 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		4000 ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui anti-Xa/0,4 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		6000 ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	6000 ui anti-Xa/0.6 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		8000 ui anti-Xa/0.8 ml
CLEXANE	8000 ui anti-Xa/0.8 ml	8000 ui anti-Xa/0.8 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		2000 ui anti-Xa/0,2 ml
CLEXANE	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui anti-Xa/0,2 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		4000 ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui anti-Xa/0,4 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		6000 ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	6000 ui anti-Xa/0.6 ml		LAB. AVENTIS	
961	B01AB04	DALTEPARINUM			
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		10000 ui/ml
FRAGMIN	10000 UI/ml	10000 ui/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		15000 ui/0.6 ml
FRAGMIN	15000 UI/0,6 ml	15000 ui/0.6 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		2500 ui/0,2 ml
FRAGMIN	2500 UI/0,2 ml	2500 ui/0,2 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		5000 ui/0,2 ml
FRAGMIN	5000 UI/0,2 ml	5000 ui/0,2 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
B01AB04	DALTEPARINUM		SOL. INJ.		7500 ui/0.3 ml
FRAGMIN	7500 UI/0,3 ml	7500 ui/0.3 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
962	B01AB08	REVIPARINUM			
B01AB08	REVIPARINUM		SOL. INJ.		1432 ui/0,25 ml
CLIVARIN (R)	1432 UI/0,25 ml	1432 ui/0,25 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
B01AB08	REVIPARINUM		SOL. INJ.		3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN (R)	3436 UI/0,6 ml	3436 ui/0.6 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
963	Abrogată				
964	Abrogată				
965	B05AA06	POLYGELINUM			
B05AA06	POLYGELINUM		SOL. PERF.		3.5%
HAEMACCEL		3.5%		THERASELECT GMBH	
966	H01CB02	OCTREOTIDUM **			Protocol: H010C
H01CB02	OCTREOTIDUM		SOL. INJ.		0,1 mg/ml
SANDOSTATIN (R)		0,1 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	

H01CB02	OCTREOTIDUM		PULB.+ SOLV. PT. SUSP. INJ.		10 mg
	(I.M.) CU ELIB. PRELUNG.				
	SANDOSTATIN LAR 10 mg	10 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
H01CB02	OCTREOTIDUM		PULB. + SOLV. PT. SUSP. INJ.		20 mg
	(I.M.) CU ELIB. PRELU				
	SANDOSTATIN LAR 20 mg	20 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
H01CB02	OCTREOTIDUM		PULB. + SOLV. PT. SUSP. INJ.		30 mg
	(I.M.) CU ELIB. PRELUNG.				
	SANDOSTATIN LAR 30 mg	30 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
967	J01CR05		PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM		
	J01CR05		LIOF. PT. SOL. INJ.		
	TAZOCIN 2,25			WYETH LEADERLE PHARMA GMBH	
	TAZOCIN 4,5			WYETH LEADERLE PHARMA GMBH	
968	J01XA02		TEICOPLANINUM		
	J01XA02		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		400 mg
	TARGOCID(R) 400 mg	400 mg		AVENTIS PHARMA LTD.	
969	J01XX08		LINEZOLIDUM		
	J01XX08		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml
	ZYVOXID(R)	100 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	J01XX08		SOL. PERF.		2 mg/ml
	ZYVOXID(R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	J01XX08		COMPR. FILM.		600 mg
	ZYVOXID(R)	600 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
970	J02AB02		KETOCONAZOLUM		
Prescriere limitată: Candidoza genitală simptomatică recurentă după tratamentul local a cel puțin două episoade.					
Candidoza orală la persoanele imunocompromise sever la care tratamentul local nu a avut rezultate					
Micoze sistemice la care alte forme de terapie antifungică nu au avut efect.					
A fost raportată hepatotoxicitate la ketoconazol.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
	J02AB02		KETOCONAZOLUM	COMPR.	200 mg
	KEFUNGIN	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
	KETOCONAZOL 200 mg	200 mg		MAGISTRA C & C	
	KETOSTIN 200 mg	200 mg		AC HELCOR SRL	
	NIZORAL	200 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
	NIZORAL 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
	J02AB02		KETOCONAZOLUM	COMPR.	200 mg
	KEFUNGIN	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
	KETOCONAZOL 200 mg	200 mg		MAGISTRA C & C	
	KETOSTIN 200 mg	200 mg		AC HELCOR SRL	
	NIZORAL	200 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
	NIZORAL 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	
971	J02AC01		FLUCONAZOLUM		

Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.

Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.

Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.

Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.

Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		100 mg
	DIFLAZON	100 mg		KRKA D.D.	
	FLUCONAZOLE TEVA	100 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
	FLUCORIC	100 mg		TERAPIA S.A.	
	FLUCOVIM	100 mg		VIM SPECTRUM SRL	
	FUNGOLON	100 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		150 mg
	DIFLAZON	150 mg		KRKA D.D.	
	DIFLUCAN	150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	FLUCONAZOL	150 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
	FLUCONAZOL MEDICO UNO	150 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
	FLUCONAZOL MEDOCHEMIE	150 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
	FLUCONAZOL SANDOZ (R)	150 mg		SANDOZ SRL	
	FLUCONAZOL TERAPIA	150 mg		TERAPIA SA	
	FLUCONAZOLE TEVA	150 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
	FLUCORIC	150 mg		TERAPIA S.A.	
	FLUCOVIM	150 mg		VIM SPECTRUM SRL	
	MYCOMAX	150 mg		ZENTIVA AS	
	MYCOSYSTA (R)	150 mg		GEDEON RICHTER PLC.	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		200 mg
	DIFLAZON	200 mg		KRKA D.D.	
	FLUCONAZOLE TEVA	200 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
	DIFLAZON (R)	2 mg/ml		KRKA D.D.	
	DIFLUCAN (R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	MYCOMAX (R) INF	2 mg/ml		ZENTIVA AS	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		50 mg
	DIFLAZON	50 mg		KRKA D.D.	
	DIFLUCAN	50 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
	FLUCONAZOL	50 mg		ARENA GROUP SA	
	FLUCONAZOL MEDOCHEMIE	50 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
	FLUCONAZOL SANDOZ (R)	50 mg		SANDOZ SRL	
	FLUCONAZOL TERAPIA	50 mg		TERAPIA S.A.	
	FLUCONAZOLE TEVA	50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
	FLUCORIC	50 mg		TERAPIA S.A.	
	FLUCOVIM	50 mg		VIM SPECTRUM SRL	
	FUNGOLON	50 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		50 mg/5 ml
	DIFLUCAN (R)	50 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
972	J02AC02	ITRACONAZOLUM			
J02AC02	ITRACONAZOLUM		CAPS.		100 mg
	ITRACONAZOL	100 mg		TERAPIA S.A.	
	OMICRAL	100 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.	
	ORUNGAL	100 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
	SPORILIN	100 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	

Prescriere limitată: Sporotricoză sistemică

Prescriere limitată: Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie

Prescriere limitată: Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie

973	J02AC03	VORICONAZOLUM **			Protocol: J012B
J02AC03	VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.	200 mg	
VFEND 200 mg		200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		PULB. PT. SOL. PERF.	200 mg	
VFEND 200 mg		200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	40 mg/ml	
VFEND 40 mg/ml		40 mg/ml		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.	50 mg	
VFEND 50 mg		50 mg		PFIZER LTD.	
974	J02AX04	CASPOFUNGINUM **			Protocol: J010D
J02AX04	CASPOFUNGINUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	50 mg	
CANCIDAS 50 mg		50 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD	
J02AX04	CASPOFUNGINUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	70 mg	
CANCIDAS 70 mg		70 mg		MERCK SHARP & DOHME LTD	
976	J05AB01	ACICLOVIRUM			
J05AB01	ACICLOVIRUM		CAPS.	200 mg	
ACICLOVIR 200 mg		200 mg		SLAVIA PHARM SRL	
EUVIROX 200 mg		200 mg		EUROPHARM SA	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR.	200 mg	
ACICLOVIR 200 mg		200 mg		TERAPIA SA	
CLOVIRAL 200 mg		200 mg		ANTIBIOTICE SA	
ZOVIRAX		200 mg		GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR. DISP.	200 mg	
ACICLOVIR 200 mg		200 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
LOVIR 200 mg		200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J05AB01	ACICLOVIRUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	250 mg	
VIROLEX		250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
J05AB01	ACICLOVIRUM		CAPS.	400 mg	
ACICLOVIR 400 mg		400 mg		ARENA GROUP S.A.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR.	400 mg	
ACICLOVIR 400 mg		400 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR. FILM.	400 mg	
ACIKLOVIR		400 mg		A & G MED TRADING S.R.L.	
977	J05AB14	VALGANCICLOVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.					
J05AB14	VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.	450 mg	
VALCYTE (R) 450 mg		450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
978	J05AB11	VALACYCLOVIRUM			
J05AB11	VALACYCLOVIRUM		COMPR. FILM.	500 mg	
VALTREX 500 mg		500 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
Prescriere limitată: Profilaxia infecției și bolii cu citomegalovirus în urma transplantului renal la pacienții cu risc de boala					
cu citomegalovirus					
980	L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM			

L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		1 g
ENDOXAN (R)	1 g	1 g		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V.		200 mg
ENDOXAN	200 mg	200 mg		ACTAVIS S.R.L.	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		500 mg
ENDOXAN (R)	500 mg	500 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDUM		DRAJ.		50 mg
ENDOXAN (R)	50 mg	50 mg		BAXTER ONCOLOGY GMBH	
981	L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)			
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		30 MU/0,5 ml
NEUPOGEN (R)		30 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
L03AA02	FILGRASTIMUM (G-CSF)		SOL. INJ.		48 MU/0,5 ml
NEUPOGEN (R)		48 MU/0,5 ml		AMGEN EUROPE B.V.	
982	L04AA01	CICLOSPORINUM			
Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefă la pacienții supuși procedurii de transplant.					
Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare					DCI-ului.
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		100 mg
EQUORAL (R)	100 mg	100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01	CICLOSPORINUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
EQUORAL (R)		100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)		100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		25 mg
CICLORAL (R) HEXAL (R)	25 mg	25 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R)	25 mg	25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)		25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		50 mg
CICLORAL (R) HEXAL	50 mg	50 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R)	50 mg	50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)		50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
984	L04AA05	TACROLIMUSUM **			
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant renal.					
Tratamentul rejetului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare					DCI-ului.
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		0,5 mg
ADVAGRAF	0,5 mg	0,5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		0,5 mg
PROGRAF (R)	0,5 mg	0,5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		1 mg
PROGRAF (R)	1 mg	1 mg		ASTELLAS IRELAND CO. LTD.	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		1 mg
ADVAGRAF	1 mg	1 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS.		5 mg
PROGRAF (R)	5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CAPS. ELIB. PREL.		5 mg
ADVAGRAF	5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM		CONC. PT. SOL. PERF.		5 mg/ml

PROGRAF(R) 5 mg/ml	5 mg/ml	ASTELLAS PHARMA GMBH	
985 L04AA06	MYCOPHENOLATUM **		
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen renal.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
L04AA06	MYCOPHENOLATUM	COMPR. FILM. GASTROREZ.	180 mg
MYFORTIC 180 mg	180 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ	1 g/5 ml
CELLCEPT 1 mg/5 ml	1 g/5 ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM	CAPS.	250 mg
CELLCEPT 250 mg	250 mg	ROCHE REGISTRATION LTD.	
MYFENAX 250 mg	250 mg	TEVA PHARMA BV	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM	COMPR. FILM. GASTROREZ.	360 mg
MYFORTIC 360 mg	360 mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM	CAPS.	500 mg
MYFENAX 500 mg	500 mg	TEVA PHARMA BV	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM	COMPR. FILM.	500 mg
CELLCEPT 500 mg	500 mg	ROCHE REGISTRATION LTD.	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	500 mg
CELLCEPT 500 mg	500 mg	ROCHE REGISTRATION LTD.	
986 L04AA08	DACLIZUMABUM **		
Prescriere limitată: Profilaxia rejecției acute de organ în transplantul renal alogen de novo și se utilizează concomitent cu o schema			
de tratament cu imunosupresoare, incluzând ciclosporina și glucocorticoizi, la pacienții care nu sunt hiperimunizați.			
L04AA08	DACLIZUMABUM	CONC. PT. SOL. PERF.	5 mg/ml
ZENAPAX 5 mg/ml	5 mg/ml	ROCHE REGISTRATION LTD.	
987 L04AA09	BASILIXIMABUM **		
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de organ în transplantul renal alogen de novo la pacienții adulți și copii.			
Se utilizează concomitent cu tratamentul imunosupresor cu ciclosporina microemulsionată și corticosteroizi, la pacienții cu mai puțin de 80% anticorpi reactivi, sau în tratament imunosupresor de întreținere triplu cu ciclosporina microemulsionată, corticosteroizi și azatioprina sau mofetil micofenolat.			
L04AA09	BASILIXIMABUM	LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ./PERF.	20 mg
SIMULECT 20 mg	20 mg	NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
988 L04AA10	SIROLIMUS **		
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de organ la pacienții adulți cu transplant renal și risc imunologic mic sau moderat.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
L04AA10	SIROLIMUS	COMPR. FILM.	1 mg
RAPAMUNE 1 mg	1 mg	WYETH EUROPA LTD.	
989 L04AX01	AZATHIOPRINUM		
L04AX01	AZATHIOPRINUM	COMPR. FILM.	50 mg
IMURAN(R)	50 mg	THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
990 M05BA04	ACIDUM ALENDRONICUM		
M05BA04	ACIDUM ALENDRONICUM	COMPR.	10 mg
FOSAMAX 10 mg	10 mg	MERCK SHARP & DOHME S.R.L.	
M05BA04	ACIDUM ALENDRONICUM	COMPR.	70 mg
TEVA NAT	70 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
M05BA04	ACIDUM ALENDRONICUM	COMPR.	70 mg

FOSAMAX 70 mg	70 mg		MERCK SHARP & DOHME S.R.L.	
991 N02AB02	PETHIDINUM			
N02AB02 PETHIDINUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
MIALGIN(R) 100 mg/2 ml	50 mg/ml		ZENTIVA SA	
993 B01AB08	REVIPARINUM			
B01AB08 REVIPARINUM		SOL. INJ.		
CLIVARIN (R) 1432 UI/0,25 ml	1432 ui/0,25 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
CLIVARIN(R) 1432 UI/0,25 ml	1432 ui/0,25 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
B01AB08 REVIPARINUM		SOL. INJ.		
CLIVARIN (R) 3436 UI/0,6 ml	3436 ui/0.6 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
CLIVARIN(R) 3436 UI/0,6 ml	3436 ui/0.6 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
994 B05AA06	POLYGELINUM			
B05AA06 POLYGELINUM		SOL. PERF.		3.5%
HAEMACCEL	3.5%		THERASELECT GMBH	
995 J01XX08	LINEZOLIDUM			
J01XX08 LINEZOLIDUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		
ZYVOXID (R)	100 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEI	
ZYVOXID(R)	100 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08 LINEZOLIDUM		SOL. PERF.		
ZYVOXID (R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEI	
ZYVOXID(R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08 LINEZOLIDUM		COMPR. FILM.		
ZYVOXID (R)	600 mg		PFIZER EUROPE MA EEI	
ZYVOXID(R)	600 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
996 J02AC03	VORICONAZOLUM **			Protocol: J012B
J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		
VFEND (R)	200 mg		PFIZER LIMITED	
VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SOL. PERF.		
VFEND (R)	200 mg		PFIZER LIMITED	
VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		
VFEND (R) 40 mg/ml	40 mg/ml		PFIZER LIMITED	
VFEND 40 mg/ml	40 mg/ml		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		
VFEND (R)	50 mg		PFIZER LIMITED	
VFEND 50 mg	50 mg		PFIZER LTD.	
998 J05AB14	VALGANCICLOVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.				
J05AB14 VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.		450 mg
VALCYTE(R) 450 mg	450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
J05AB14 VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.		
VALCYTE (R) 450 mg	450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ.				
P9.6 TRANSPLANT PULMONAR				
999 B01AB05	ENOXAPARINUM			

B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		2000 ui anti-Xa/0,2 ml
CLEXANE	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui anti-Xa/0,2 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		4000 ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui anti-Xa/0,4 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		6000 ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	6000 ui anti-Xa/0.6 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		8000 ui anti-Xa/0.8 ml
CLEXANE	8000 ui anti-Xa/0.8 ml	8000 ui anti-Xa/0.8 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		2000 ui anti-Xa/0,2 ml
CLEXANE	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui anti-Xa/0,2 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		4000 ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui anti-Xa/0,4 ml		LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM		SOL. INJ.		6000 ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	6000 ui anti-Xa/0.6 ml		LAB. AVENTIS	
1000	B01AB08	REVIPARINUM			
B01AB08	REVIPARINUM		SOL. INJ.		1432 ui/0,25 ml
CLIVARIN(R)	1432 UI/0,25 ml	1432 ui/0,25 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
B01AB08	REVIPARINUM		SOL. INJ.		3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN(R)	3436 UI/0,6 ml	3436 ui/0.6 ml		ABBOTT GMBH&CO.KG	
1002	C01CA24	EPINEPHRINUM			
C01CA24	EPINEPHRINUM		SOL. INJ.		1 mg/ml
ADRENALINA	1 mg	1 mg/ml		TERAPIA SA	
1003	J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM			
J01CR05	PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM		LIOF. PT. SOL. INJ.		
TAZOCIN	2,25			WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
TAZOCIN	4,5			WYETH LEDERLE PHARMA GMBH	
1004	J01XX08	LINEZOLIDUM			
J01XX08	LINEZOLIDUM		GRAN. PT. SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml
ZYVOXID(R)		100 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08	LINEZOLIDUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
ZYVOXID(R)		2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01XX08	LINEZOLIDUM		COMPR. FILM.		600 mg
ZYVOXID(R)		600 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
1005	J02AC01	FLUCONAZOLUM			
Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.					
Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.					
Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.					
Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.					
Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		100 mg
DIFLAZON	100 mg	100 mg		KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA	100 mg	100 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC	100 mg	100 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM	100	100 mg		VIM SPECTRUM SRL	
FUNGOLON	100 mg	100 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01	FLUCONAZOLUM		CAPS.		150 mg

DIFLAZON 150 mg	150 mg		KRKA D.D.	
DIFLUCAN 150 mg	150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
FLUCONAZOL 150 mg	150 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg	150 mg		MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg	150 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 150	150 mg		SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg	150 mg		TERAPIA SA	
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg	150 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 150 mg	150 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 150	150 mg		VIM SPECTRUM SRL	
MYCOMAX 150	150 mg		ZENTIVA AS	
MYCOSYSTA (R) 150 mg	150 mg		GEDEON RICHTER PLC.	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		CAPS.		200 mg
DIFLAZON 200 mg	200 mg		KRKA D.D.	
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg	200 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		SOL. PERF.		2 mg/ml
DIFLAZON (R)	2 mg/ml		KRKA D.D.	
DIFLUCAN (R)	2 mg/ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
MYCOMAX (R) INF	2 mg/ml		ZENTIVA AS	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		CAPS.		50 mg
DIFLAZON 50 mg	50 mg		KRKA D.D.	
DIFLUCAN 50 mg	50 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
FLUCONAZOL 50 mg	50 mg		ARENA GROUP SA	
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL	
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 50	50 mg		SANDOZ SRL	
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg	50 mg		TEVA PHARMACEUTICALS SRL	
FLUCORIC 50 mg	50 mg		TERAPIA S.A.	
FLUCOVIM 50	50 mg		VIM SPECTRUM SRL	
FUNGOLON 50 mg	50 mg		BALKANPHARMA RAZGRAD AD	
J02AC01 FLUCONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		50 mg/5 ml
DIFLUCAN (R) 50 mg/5 ml	50 mg/5 ml		PFIZER EUROPE MA EEIG	
1006 J02AC03	VORICONAZOLUM **			Protocol: J012B
J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		200 mg
VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SOL. PERF.		200 mg
VFEND 200 mg	200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
VFEND 40 mg/ml	40 mg/ml		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
VFEND 50 mg	50 mg		PFIZER LTD.	
1008 J05AB01	ACICLOVIRUM			
J05AB01 ACICLOVIRUM		CAPS.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		ARENA GROUP SA	
EUVIROX 200 mg	200 mg		EUROPHARM SA	
J05AB01 ACICLOVIRUM		COMPR.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		TERAPIA SA	

CLOVIRAL 200 mg	200 mg		ANTIBIOTICE SA	
ZOVIRAX	200 mg		GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.	
J05AB01 ACICLOVIRUM		COMPR. DISP.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg	200 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
LOVIR 200 mg	200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J05AB01 ACICLOVIRUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		250 mg
VIROLEX	250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
J05AB01 ACICLOVIRUM		CAPS.		400 mg
ACICLOVIR 400 mg	400 mg		ARENA GROUP S.A.	
J05AB01 ACICLOVIRUM		COMPR.		400 mg
ACICLOVIR 400 mg	400 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J05AB01 ACICLOVIRUM		COMPR. FILM.		400 mg
ACIKLOVIR	400 mg		A & G MED TRADING S.R.L.	
1009 J05AB14	VALGANCICLOVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.				
J05AB14 VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.		450 mg
VALCYTE (R) 450 mg	450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
1010 L04AA01	CICLOSPORINUM			
Prescriere limitată: Managementul rejectului de greafă la pacienții supuși procedurii de transplant. Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L04AA01 CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		100 mg
EQUORAL (R) 100 mg	100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01 CICLOSPORINUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
EQUORAL (R)	100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01 CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		25 mg
CICLORAL (R) HEXAL (R) 25 mg	25 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 25 mg	25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01 CICLOSPORINUM		CAPS. MOI		50 mg
CICLORAL (R) HEXAL 50 mg	50 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 50 mg	50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
1012 L04AA06	MYCOPHENOLATUM **			
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		180 mg
MYFORTIC 180 mg	180 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		1 g/5 ml
CELLCEPT 1 mg/5 ml	1 g/5 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		CAPS.		250 mg
CELLCEPT 250 mg	250 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
MYFENAX 250 mg	250 mg		TEVA PHARMA BV	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.		360 mg
MYFORTIC 360 mg	360 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA06 MYCOPHENOLATUM		CAPS.		500 mg
MYFENAX 500 mg	500 mg		TEVA PHARMA BV	

L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM.		500 mg
CELLCEPT	500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.		500 mg
CELLCEPT	500 mg	500 mg		ROCHE REGISTRATION LTD.	
1013	L04AA09	BASILIXIMABUM **			
L04AA09	BASILIXIMABUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ./PERF.		20 mg
SIMULECT	20 mg	20 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
1014	L04AX01	AZATHIOPRINUM			
L04AX01	AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.		50 mg
IMURAN (R)		50 mg		THE WELLCOME FOUNDATION LTD.	
1015	N02AX02	TRAMADOLUM			
Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.					
Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirină și/sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. MODIF.		100 mg
TRAMADOLOR (R)	100 ID	100 mg		HEXAL AG	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		100 mg
NOAX UNO	100 mg	100 mg		LABOPHARM EUROPE LIMITED	
TRALGIT SR	100	100 mg		ZENTIVA AS	
TRAMADOL (R)	RETARD	100 mg		KRKA D.D.	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		100 mg
TRAMAL RETARD	100 mg	100 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		SOL. INJ.		100 mg
MABRON		100 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
TRADOLAN		100 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.					
N02AX02	TRAMADOLUM		SUPOZ.		100 mg
TRADOLAN		100 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
TRAMADOL		100 mg		KRKA D.D.	
TRAMAG	100	100 mg		MAGISTRA C & C	
TRAMAL (R)		100 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		SOL. INJ.		100 mg/2 ml
TRALGIT	100	100 mg/2 ml		ZENTIVA A.S.	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.					
N02AX02	TRAMADOLUM		PIC. ORALE, SOL.		100 mg/ml
TRALGIT		100 mg/ml		ZENTIVA A.S.	
N02AX02	TRAMADOLUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
TRADOLAN		100 mg/ml		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		150 mg
TRALGIT SR	150	150 mg		ZENTIVA AS	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		150 mg
TRAMADOL RETARD	150 mg	150 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
TRAMAL RETARD	150 mg	150 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		200 mg
NOAX UNO	200 mg	200 mg		LABOPHARM EUROPE LIMITED	
TRALGIT SR	200	200 mg		ZENTIVA AS	
N02AX02	TRAMADOLUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		200 mg

TRAMADOL RETARD 200 mg	200 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
TRAMAL RETARD 200 mg	200 mg		GRUNENTHAL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. ELIB. PREL.		300 mg
NOAX UNO 300 mg	300 mg		LABOPHARM EUROPE LIMITED	
N02AX02 TRAMADOLUM		CAPS.		50 mg
K-ALMA (R)	50 mg		ANTIBIOTICE SA	
MABRON 50 mg	50 mg		MEDOCHEMIE LTD.	
TRALGIT 50	50 mg		ZENTIVA A.S.	
TRAMACALM	50 mg		AC HELCOR SRL	
TRAMADOL	50 mg		KRKA D.D.	
TRAMADOL LPH 50 mg	50 mg		LABORMED PHARMA SA	
TRAMADOL AL 50	50 mg		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
TRAMADOL ARENA	50 mg		ARENA GROUP S.A.	
TRAMAL (R)	50 mg		GRUNENTHAL GMBH	
URGENDOL	50 mg		MEDICAROM GROUP SRL	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR.		50 mg
TRAMADOL 50 mg	50 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
TRAMADOL EEL	50 mg		BIO EEL SRL	
TRAMAG 50	50 mg		MAGISTRA C & C	
N02AX02 TRAMADOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
TRADOLAN 50 mg	50 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. INJ.		50 mg
TRADOLAN 50 mg	50 mg		LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute				
N02AX02 TRAMADOLUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
TRALGIT 50	50 mg/ml		ZENTIVA A.S.	
TRAMADOL	50 mg/ml		KRKA D.D.	
TRAMADOL(R) AL 100 Fiole	50 mg/ml		ALIUD(R) PHARMA GMBH & CO.KG	
TRAMAL (R) 100	50 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
TRAMAL (R) 50	50 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
URGENDOL	50 mg/ml		MEDICAROM GROUP SRL	
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute				
N02AX02 TRAMADOLUM		PIC. ORALE, SOL.		
TRAMADOL AL PICĂTURI			ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG	
N02AX02 TRAMADOLUM		PICĂTURI ORALE-SOL.		100 mg/ml
TRAMAL (R)	100 mg/ml		GRUNENTHAL GMBH	
SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ.				
P9.7 TRATAMENTUL STĂRII POSTTRANSPLANT ÎN AMBULATORIU A PACIENȚILOR TRANSPLANTAȚI				
1016	A05AA02	ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM		
NOTA: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
A05AA02	ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	CAPS.		250 mg
URSOFALK (R)	250 mg		DR. FALK PHARMA GMBH	
URSOSAN	250 mg		PRO. MED. CS PRAHA AS	
1017	Abrogată			
1018	Abrogată			
1019	Abrogată			

1021	H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM			
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	LEMOSOLU 125 mg	125 mg	LIOF. PT. SOL. INJ.	HEMOFARM S.R.L.
					125 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL	125 mg/2 ml	LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ	PFIZER EUROPE MA EEIG
					125 mg/2 ml
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	MEDROL A 16	16 mg	COMPR.	PFIZER EUROPE MA EEIG
					16 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	LEMOSOLU 20 mg	20 mg	LIOF. PT. SOL. INJ.	HEMOFARM S.R.L.
					20 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL	250 mg/4 ml	LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ	PFIZER EUROPE MA EEIG
					250 mg/4 ml
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	MEDROL 32	32 mg	COMPR.	PFIZER EUROPE MA EEIG
					32 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	LEMOSOLU 40 mg	40 mg	LIOF. PT. SOL. INJ.	HEMOFARM S.R.L.
					40 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	SOLU - MEDROL ACT-O-VIAL	40 mg/1 ml	LIOF. ŞI SOLV. PT. SOL. INJ	PFIZER EUROPE MA EEIG
					40 mg/1 ml
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	MEDROL 4 mg	4 mg	COMPR.	PFIZER EUROPE MA EEIG
					4 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	LEMOSOLU 500 mg	500 mg	LIOF. PT. SOL. INJ.	HEMOFARM S.R.L.
					500 mg
H02AB04	METHYLPREDNISOLONUM	SOLU - MEDROL 500 mg/7,8 ml	500 mg/7,8 ml	LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	PFIZER EUROPE MA EEIG
					500 mg/7,8 ml
1022	H02AB07	PREDNISONUM			
H02AB07	PREDNISONUM	N - PREDNISON	5 mg	COMPR.	MEDUMAN SA
		PREDNISON 5 mg	5 mg		SINTOFARM SA
		PREDNISON ARENA 5 mg	5 mg		ARENA GROUP SA
		PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg	5 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
		PREDNISON MAGISTRA 5 mg	5 mg		MAGISTRA C & C
1023	J01EE01	SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM			
Există un risc crescut de reacție adversă severă la administrarea acestui medicament la persoane în vârstă.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM			SUSP. ORALĂ	200 mg/40 mg/5 ml
EPITRIM		200 mg/40 mg/5 ml		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM			SIROP	25 mg/5 mg/ml
SUMETROLIM		25 mg/5 mg/ml		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM			COMPR.	400 mg/80 mg
BISEPTRIM		400 mg/80 mg		EUROPHARM SA	
CO - TRIM ELL		400 mg/80 mg		BIO EEL SRL	
SUMETROLIM		400 mg/80 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
TAGREMIN		400 mg/80 mg		ZENTIVA S.A.	
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM			SOL. PERF.	400 mg/80 mg

SEPTRIN	400 mg/80 mg	THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
1024 J02AC01	FLUCONAZOLUM	
Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.		
Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.		
Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.		
Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.		
Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.		
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.		
J02AC01	FLUCONAZOLUM	CAPS. 100 mg
DIFLAZON 100 mg	100 mg	KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg	100 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 100 mg	100 mg	TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 100	100 mg	VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 100 mg	100 mg	BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01	FLUCONAZOLUM	CAPS. 150 mg
DIFLAZON 150 mg	150 mg	KRKA D.D.
DIFLUCAN 150 mg	150 mg	PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 150 mg	150 mg	OZONE LABORATORIES LTD.
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg	150 mg	MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg	150 mg	MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 150	150 mg	SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg	150 mg	TERAPIA SA
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg	150 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 150 mg	150 mg	TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 150	150 mg	VIM SPECTRUM SRL
MYCOMAX 150	150 mg	ZENTIVA AS
MYCOSYSTA (R) 150 mg	150 mg	GEDEON RICHTER PLC.
J02AC01	FLUCONAZOLUM	CAPS. 200 mg
DIFLAZON 200 mg	200 mg	KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg	200 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL
J02AC01	FLUCONAZOLUM	SOL. PERF. 2 mg/ml
DIFLAZON (R)	2 mg/ml	KRKA D.D.
DIFLUCAN (R)	2 mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG
MYCOMAX (R) INF	2 mg/ml	ZENTIVA AS
J02AC01	FLUCONAZOLUM	CAPS. 50 mg
DIFLAZON 50 mg	50 mg	KRKA D.D.
DIFLUCAN 50 mg	50 mg	PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 50 mg	50 mg	ARENA GROUP SA
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg	50 mg	MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ (R) 50	50 mg	SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg	50 mg	TERAPIA S.A.
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg	50 mg	TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 50 mg	50 mg	TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 50	50 mg	VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 50 mg	50 mg	BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01	FLUCONAZOLUM	PULB. PT. SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml
DIFLUCAN (R) 50 mg/5 ml	50 mg/5 ml	PFIZER EUROPE MA EEIG

1025	J02AC03	VORICONAZOLUM			
J02AC03	VORICONAZOLUM		PULB. PT. SOL. PERF.		
VFEND (R)		200 mg		PFIZER LIMITED	
VFEND 200 mg		200 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		COMPR. FILM. 50 mg		
VFEND 50 mg		50 mg		PFIZER LTD.	
J02AC03	VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ		
VFEND (R) 40 mg/ml		40 mg/ml		PFIZER LIMITED	
1026	J02AC04	POSACONAZOLUM **			
Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice invazive la pacienții aflați sub chimioterapie de inducție-remisie pentru LAM sau pentru sindroame mielodisplazice și care prezintă risc înalt de a dezvolta infecții fungice masive. Profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice invazive la pacienții în procedura de transplant medular și aflați sub terapie imunosupresoare cu doze mari, cu risc mare de a dezvolta infecții fungice masive. Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
J02AC04	POSACONAZOLUM		SUSP. ORALĂ		40 mg/ml
NOXAFIL SP 40 mg/ml		40 mg/ml		SP EUROPE	
1027	J05AB01	ACICLOVIRUM			
J05AB01	ACICLOVIRUM		CAPS.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg		200 mg		SLAVIA PHARM SRL	
EUVIROX 200 mg		200 mg		EUROPHARM SA	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg		200 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
CLOVIRAL 200 mg		200 mg		ANTIBIOTICE SA	
ZOVIRAX		200 mg		GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR. DISP.		200 mg
ACICLOVIR 200 mg		200 mg		OZONE LABORATORIES LTD.	
LOVIR 200 mg		200 mg		RANBAXY UK LIMITED	
J05AB01	ACICLOVIRUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.		250 mg
VIROLEX		250 mg		KRKA D.D. NOVO MESTO	
J05AB01	ACICLOVIRUM		CAPS.		400 mg
ACICLOVIR 400 mg		400 mg		ARENA GROUP S.A.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR.		400 mg
ACICLOVIR 400 mg		400 mg		EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	
J05AB01	ACICLOVIRUM		COMPR. FILM.		400 mg
ACIKLOVIR		400 mg		A & G MED TRADING S.R.L.	
1028	J05AB14	VALGANCICLOVIRUM **			
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.					
J05AB14	VALGANCICLOVIRUM		COMPR. FILM.		450 mg
VALCYTE (R) 450 mg		450 mg		ROCHE ROMÂNIA SRL	
1029	J05AF05	LAMIVUDINUM			
J05AF05	LAMIVUDINUM		COMPR. FILM.		100 mg
ZEFFIX 100 mg		100 mg		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM		SOL. ORALĂ		10 mg/ml
EPIVIR 10 mg/ml		10 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05	LAMIVUDINUM		COMPR. FILM.		150 mg

EPIVIR 150 mg	150 mg		GLAXO GROUP LTD.	
J05AF05 LAMIVUDINUM		SOL. ORALĂ		5 mg/ml
ZEFFIX 5 mg/ml	5 mg/ml		GLAXO GROUP LTD.	
1030 L04AA01	CICLOSPORINUM			
Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefă la pacienții supuși procedurii de transplant.				
Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		100 mg
EQUORAL (R) 100 mg	100 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
L04AA01	CICLOSPORINUM	SOL. ORALĂ		100 mg/ml
EQUORAL (R)	100 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	100 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		25 mg
CICLORAL (R) HEXAL (R) 25 mg	25 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 25 mg	25 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	25 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	
L04AA01	CICLOSPORINUM	CAPS. MOI		50 mg
CICLORAL (R) HEXAL 50 mg	50 mg		HEXAL AG	
EQUORAL (R) 50 mg	50 mg		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
SANDIMMUN NEORAL (R)	50 mg		NOVARTIS PHARMA GMBH	

1031 L04AA05 TACROLIMUSUM **

Prescriere limitată: Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen renal.

Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen cardiac.

Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen hepatic.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA05	TACROLIMUSUM	CAPS. ELIB. PREL.		0,5 mg
ADVAGRAF 0,5 mg	0,5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM	CAPS.		0,5 mg
PROGRAF (R) 0,5 mg	0,5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM	CAPS.		1 mg
PROGRAF (R) 1 mg	1 mg		ASTELLAS IRELAND CO. LTD.	
L04AA05	TACROLIMUSUM	CAPS. ELIB. PREL.		1 mg
ADVAGRAF 1 mg	1 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM	CAPS.		5 mg
PROGRAF (R) 5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM	CAPS. ELIB. PREL.		5 mg
ADVAGRAF 5 mg	5 mg		ASTELLAS PHARMA GMBH	
L04AA05	TACROLIMUSUM	CONC. PT. SOL. PERF.		5 mg/ml
PROGRAF (R) 5 mg/ml	5 mg/ml		ASTELLAS PHARMA GMBH	

1032 L04AA06 MYCOPHENOLATUM **

Prescriere limitată: Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen renal.

Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen cardiac.

Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen hepatic.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.	180 mg	
MYFORTIC	180 mg	180 mg			NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	1 g/5 ml	
CELLCEPT	1 mg/5 ml	1 g/5 ml			ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		CAPS.	250 mg	
CELLCEPT	250 mg	250 mg			ROCHE REGISTRATION LTD.
MYFENAX	250 mg	250 mg			TEVA PHARMA BV
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM. GASTROREZ.	360 mg	
MYFORTIC	360 mg	360 mg			NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		CAPS.	500 mg	
MYFENAX	500 mg	500 mg			TEVA PHARMA BV
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		COMPR. FILM.	500 mg	
CELLCEPT	500 mg	500 mg			ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06	MYCOPHENOLATUM		PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	500 mg	
CELLCEPT	500 mg	500 mg			ROCHE REGISTRATION LTD.
1033	L04AA10	SIROLIMUS **			

Prescriere limitată: Terapie de menținere, urmare a inițierii și stabilizării tratamentului cu sirolimus. Monitorizarea și revizuirea

terapiei va fi efectuată în unități de transplant.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA10	SIROLIMUS		COMPR. FILM.	1 mg	
RAPAMUNE	1 mg	1 mg			WYETH EUROPA LTD.
1034	L04AX01	AZATHIOPRINUM *			
L04AX01	AZATHIOPRINUM		COMPR. FILM.	50 mg	
IMURAN(R)		50 mg			THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
SUBLISTA	C2-P10: PROGRAM NAȚIONAL DE SUPLEERE A FUNCȚIEI RENALE LA BOLNAVII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ.				
1035	A11CC03	ALFACALCIDOLUM			Protocol: A007E
A11CC03	ALFACALCIDOLUM		CAPS. MOI	0,25 mg	
ALPHA D3	0,25 mg	0,25 mg			TEVA PHARMACEUTICALS SRL
A11CC03	ALFACALCIDOLUM		CAPS. MOI	0,50 mg	
ALPHA D3	0,50 mg	0,50 mg			TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.
1036	A11CC04	CALCITRIOLUM **			Protocol: A006E
A11CC04	CALCITRIOLUM		CAPS. MOI	0,25 mg	
ROCALTROL		0,25 mg			ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
1037	A11CC07	PARICALCITOLUM **			Protocol: A005E
A11CC07	PARICALCITOLUM		SOL. INJ.	5 mg/ml	
ZEMPLAR		5 mg/ml			ABBOTT LABORATORIES S.A.
1038	B01AB01	HEPARINUM **			
B01AB01	HEPARINUM		SOL. INJ.	5000 ui/ml	
HEPARIN		5000 ui/ml			POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.

HEPARIN SANDOZ (R) 25000 UI/5 ml	5000 ui/ml	SANDOZ GMBH	
HEPARINE SODIQUE PANPHARMA	5000 ui/ml	LAB. PANPHARMA	
1039 B01AB05	ENOXAPARINUM **		
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.	2000 ui anti-Xa/0,2 ml
CLEXANE 2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.	4000 ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE 4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.	6000 ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE 6000 ui anti-Xa/0,6 ml	6000 ui anti-Xa/0.6 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.	8000 ui anti-Xa/0.8 ml
CLEXANE 8000 ui anti-Xa/0,8 ml	8000 ui anti-Xa/0,8 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.	2000 ui anti-Xa/0,2 ml
CLEXANE 2000 ui anti-Xa/0,2 ml	2000 ui anti-Xa/0,2 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.	4000 ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE 4000 ui anti-Xa/0,4 ml	4000 ui anti-Xa/0,4 ml	LAB. AVENTIS	
B01AB05	ENOXAPARINUM	SOL. INJ.	6000 ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE 6000 ui anti-Xa/0,6 ml	6000 ui anti-Xa/0,6 ml	LAB. AVENTIS	
1040 B01AB06	NADROPARINUM **		
B01AB06	NADROPARINUM	SOL. INJ.	11400 uiAXa/0.6 ml
FRAXODI 11400 UI anti-factor Xa/0,6 ml	11400 uiAXa/0,6 ml	GLAXO GROUP LTD.	
B01AB06	NADROPARINUM	SOL. INJ.	15200 uiAXa/0.8 ml
FRAXODI 15200 UI anti-factor Xa/0,8 ml	15200 uiAXa/0.8 ml	GLAXO GROUP LTD.	
B01AB06	NADROPARINUM	SOL. INJ.	2850 ui AFXa/0.3 ml
FRAXIPARINE (R) 2850 UI anti-factor Xa/0,3 ml	2850 ui AFXa/0.3 ml	GLAXO GROUP LTD.	
B01AB06	NADROPARINUM	SOL. INJ.	3800 ui AFXa/0,4 ml
FRAXIPARINE (R) 3800 UI anti-factor Xa/0,4 ml	3800 ui AFXa/0,4 ml	GLAXO GROUP LTD.	
B01AB06	NADROPARINUM	SOL. INJ.	5700 ui AFXa/0.6 ml
FRAXIPARINE (R) 5700 UI anti-factor Xa/0,6 ml	5700 ui AFXa/0.6 ml	GLAXO GROUP LTD.	
B01AB06	NADROPARINUM	SOL. INJ.	7600 ui AXa/0.8 ml
FRAXIPARINE (R) 7600 UI anti-factor Xa/0,8 ml	7600 ui AXa/0.8 ml	GLAXO GROUP LTD.	
1041 B01AB08	REVIPARINUM **		
B01AB08	REVIPARINUM	SOL. INJ.	1432 ui/0,25 ml
CLIVARIN (R) 1432UI/0,25 ml	1432 ui/0,25 ml	ABBOTT GMBH&CO.KG	
B01AB08	REVIPARINUM	SOL. INJ.	3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN (R) 3436 UI/0,6 ml	3436 ui/0.6 ml	ABBOTT GMBH&CO.KG	
1042 B01AB10	TINZAPARINUM **		
B01AB10	TINZAPARINUM	SOL. INJ.	10000 u ANTIF. Xa/ml
INNOHEP	10000 u ANTIF. Xa/ml	LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	
B01AB10	TINZAPARINUM	SOL. INJ.	20000 u ANTIF. Xa/ml
INNOHEP	20000 u ANTIF. Xa/ml	LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	
1043 B03AC02	COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ		Protocol: A010N

B03AC02	COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III)		SOL. INJ./PERF.		20 mg/ml
SUCROZĂ					
VENOFER(R)		20 mg/ml		VIFOR FRANCE S.A.	
1044	B03XA01	EPOETINUM ALFA **			Protocol: B010N
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		10000 ui/ml
EPREX(R)	10000 UI	10000 ui/ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		1000 UI/0,3 ml
EPREX(R)	1000 UI	1000 ui/0,5 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		1000 UI/0,5 ml
BINOCRIT	1000 UI/0,5 ml	1000 UI/0,5 ml		SANDOZ GMBH	
EPOKINE	1000 UI/0,5 ml	1000 UI/0,5 ml		RENAMED FARMA S.R.L.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		20000 UI/0,5 ml
EPOKINE	2000 UI/0,5 ml	2000 UI/0,5 ml		RENAMED FARMA S.R.L.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		2000 UI
EPOPHAR	2000 U.I.	2000 UI		GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.	
EPREX(R)	2000 UI	2000 ui/0,5 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		2000 UI/1,0 ml
BINOCRIT	2000 UI/1,0 ml	2000 UI/1,0 ml		SANDOZ GMBH	
EPOKINE	2000 UI/1 ml	2000 UI/1 ml		RENAMED FARMA S.R.L.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		3000 UI/0,3 ml
BINOCRIT	3000 UI/0,3 ml	3000 UI/0,3 ml		SANDOZ GMBH	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		3000 ui/0.3 ml
EPREX(R)	3000 UI	3000 ui/0.3 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		40000 UI
EPREX(R)	40 000 UI	40000 UI		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		4000 UI
EPOPHAR	4000 U.I.	4000 UI		GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		4000 UI/0,4 ml
BINOCRIT	4000 UI/0,4 ml	4000 UI/0,4 ml		SANDOZ GMBH	
EPOKINE	4000 UI/0,4 ml	4000 UI/0,4 ml		RENAMED FARMA S.R.L.	
EPREX(R)	4000 UI	4000 ui/0,4 ml		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.	
B03XA01	EPOETINUM ALFA		SOL. INJ.		4000 UI/1 ml
EPOKINE	4000 UI/1 ml	4000 UI/1 ml		RENAMED FARMA S.R.L.	
1045	B03XA01	EPOETINUM BETA **			Protocol: B009N
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		10000 UI/0,6 ml
NEORECORMON	10000 UI/0,6 ml	10000 UI/0,6 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		1000 UI/0,3 ml
NEORECORMON	1000 UI/0,3 ml	1000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		2000 UI/0,3 ml
NEORECORMON	2000 UI/0,3 ml	2000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		4000 UI/0,3 ml
NEORECORMON	4000 UI/0,3 ml	4000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		5000 UI/0,3 ml
NEORECORMON	5000 UI/0,3 ml	5000 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
B03XA01	EPOETINUM BETA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ		500 UI/0,3 ml
NEORECORMON	500 UI/0,3 ml	500 UI/0,3 ml		ROCHE REGISTRATION LTD.	
1046	B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA **			Protocol: B011N

B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	10 mg/0,4 ml	
ARANESP	10 mg/0,4 ml	10 mg/0,4 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	100 mg/0,5 ml	
ARANESP	100 mg/0,5 ml	100 mg/0,5 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	15 mg/0.375 ml	
ARANESP	15 mg/0.375 ml	15 mg/0.375 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	150 mg/0.3 ml	
ARANESP	150 mg/0.3 ml	150 mg/0.3 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	20 mg/0,5 ml	
ARANESP	20 mg/0,5 ml	20 mg/0,5 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	30 mg/0.3 ml	
ARANESP	30 mg/0.3 ml	30 mg/0.3 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	300 mg/0.6 ml	
ARANESP	300 mg/0.6 ml	300 mg/0.6 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	40 mg/0,4 ml	
ARANESP	40 mg/0,4 ml	40 mg/0,4 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	50 mg/0,5 ml	
ARANESP	50 mg/0,5 ml	50 mg/0,5 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	500 mg/ml	
ARANESP	500 mg/ml	500 mg/ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	60 mg/0.3 ml	
ARANESP	60 mg/0.3 ml	60 mg/0.3 ml	AMGEN EUROPE BV		
B03XA02	DARBEPOETINUM ALFA		SOL. INJ. ÎN SERINGA PREUMPLUTĂ	80 mg/0,4 ml	
ARANESP	80 mg/0,4 ml	80 mg/0,4 ml	AMGEN EUROPE BV		
1049	V03AE02	SEVELAMER **			Protocol: V003D
V03AE02	SEVELAMER		COMPR. FILM.	800 mg	
RENAGEL	800 mg	800 mg	GENZYME EUROPE BV		
1050	H05BX01	CINACALCETUM ****			Protocol: H003N
H05BX01	CINACALCETUM		COMPR. FILM.	30 mg	
MIMPARA	30 mg	30 mg	AMGEN EUROPE B.V.		
H05BX01	CINACALCETUM		COMPR. FILM.	60 mg	
MIMPARA	60 mg	60 mg	AMGEN EUROPE B.V.		
H05BX01	CINACALCETUM		COMPR. FILM.	90 mg	
MIMPARA	90 mg	90 mg	AMGEN EUROPE B.V.		
SUBLISTA	C2-P11: PROGRAM NAȚIONAL DE SĂNĂTATE MINTALĂ. SUBPROGRAMUL TRATAMENTUL TOXICODPENDENȚELOR				
1051	N07BB04	NALTREXONUM			
N07BB04	NALTREXONUM		COMPR. FILM.	50 mg	
REVIA		50 mg	TORREX CHIESI PHARMA GMBH		
Naltrexone hydrochloride este contraindicată la pacienții tratați cu medicamente opioide					
1052	N07BC02	METHADONUM			
Risc înalt de apariție a dependenței.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
N07BC02	METHADONUM		COMPR.	2,5 mg	
SINTALGON	2,5 mg	2,5 mg	ZENTIVA S.A.		
1053	N07BC51	COMBINAȚII (BUPRENORPHINUM + NALAXONE)			
Prescriere limitată: Tratamentul dependenței de opioide în cadrul terapiei medicale, sociale și psihologice.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					

N07BC51	COMBINAȚII (BUPRENORPHINUM + NALAXONE)		COMPR. SUBLING.		2 mg/0,5 mg
	SUBOXONE 2 mg/0,5 mg	2 mg/0,5 mg		SP EUROPE	
N07BC51	COMBINAȚII (BUPRENORPHINUM + NALAXONE)		COMPR. SUBLING.		8 mg/2 mg
	SUBOXONE 8 mg/2 mg	8 mg/2 mg		SP EUROPE	
SUBLISTA C3 - DCI-URI CORESPUNZĂTOARE MEDICAMENTELOR DE CARE BENEFICIAZĂ COPIII PÂNĂ LA 18 ANI, TINERII DE LA 18 LA 26 ANI DACĂ SUNT ELEVI, UCENICI SAU STUDENȚI DACĂ NU REALIZEAZĂ VENITURI PRECUM ȘI GRAVIDE ȘI LEHUZE, ÎN TRATAMENTUL AMBULATORIU ÎN REGIM DE COMPENSARE 100% DIN PREȚUL DE REFERINȚĂ					
1056	A03AD02	DROTAVERINUM			
A03AD02	DROTAVERINUM		SOL. INJ.		40 mg/2 ml
NO - SPA	40 mg/2 ml	40 mg/2 ml		CHINOIN PRIVATE CO. LTD.	
1057	A03BA01	ATROPINUM			
A03BA01	ATROPINUM		SOL. INJ.		1 mg/ml
	SULFAT DE ATROPINA	1 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
1058	A03BB01	BUTYLSCOPOLAMMONII BROMIDUM			
A03BB01	BUTYLSCOPOLAMMONII BROMIDUM		SOL. INJ.		10 mg/ml
SCOBUTIL	10 mg/ml	10 mg/ml		ZENTIVA SA	
A03BB01	BUTYLSCOPOLAMMONII BROMIDUM		SOL. INJ.		20 mg/ml
BUSCOPAN	20 mg/ml	20 mg/ml		BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH	
FARCORELAXIN		20 mg/ml		PHARCO IMPEX 93 S.R.L.	
1059	A03DA02	COMBINAȚII			
A03DA02	COMBINAȚII		COMPR.		
ALGIFEN	COMPRIMATE			ZENTIVA SA	
PIAFEN				ANTIBIOTICE SA	
A03DA02	COMBINAȚII		SOL. INJ.		
ALGIFEN	SOLUȚIE INJECTABILĂ			ZENTIVA SA	
A03DA02	COMBINAȚII		SUPOZ.		
PIAFEN				ANTIBIOTICE SA	
1060	A05BAN3	COMBINAȚII			
A05BAN3	COMBINAȚII		SOL. INJ.		
ASPATOFORT (R)				TERAPIA SA	
1061	A06AD65	COMBINAȚII			
A06AD65	COMBINAȚII		PULB. PT. SOL. ORALĂ		
ENDOFALK				DR. FALK PHARMA GMBH	
1062	A07AX03	NIFUROXAZIDUM			
A07AX03	NIFUROXAZIDUM		CAPS.		200 mg
ERCEFURYL (R)	200 mg	200 mg		SANOFI-SYNTHELABO OTC	
1063	A11CA01	RETINOLUM			
A11CA01	RETINOLUM		PIC. ORALE, SOL.		1500000 ui/g
VITAMINA A		1500000 ui/g		BIOFARM SA	
A11CA01	RETINOLUM		CAPS. MOI		50000 ui
VITAMINA A FORTE		50000 ui		BIOFARM SA	
1064	A11CC02	DIHYDROTACHYSTEROLUM			
A11CC02	DIHYDROTACHYSTEROLUM		PICĂTURI ORALE-SOL.		0,1 mg/ml
TACHYSTIN		0,1 mg/ml		CHAUVIN ANKERPHARM GMBH	
A11CC02	DIHYDROTACHYSTEROLUM		PICĂTURI ORALE-SOL.		1 mg/ml

A.T. 10 (R)		1 mg/ml		MERCK KGAA	
1065	A11CC04	CALCITRIOLUM			
A11CC04	CALCITRIOLUM		CAPS. MOI		0,25 mg
ROCALTROL		0,25 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
1066	A11CC05	COLECALCIFEROLUM			
A11CC05	COLECALCIFEROLUM		PIC. ORALE, SOL.		0,45 mg/ml
VITAMINA D3		0,45 mg/ml		BIOFARM S.A.	
A11CC05	COLECALCIFEROLUM		PIC. ORALE, SOL.		0,5 mg/ml
VIGANTOL OIL		0,5 mg/ml		MERCK KGAA	
A11CC05	COLECALCIFEROLUM		COMPR.		1000 UI
VIGANTOLETTEN 1000		1000 UI		MERCK KGAA	
A11CC05	COLECALCIFEROLUM		COMPR.		500 UI
VIGANTOLETTEN 500		500 UI		MERCK KGAA	
1067	A11CC20	COMBINAȚII			
A11CC20	COMBINAȚII		COMPR.		
FLUOR VIGANTOLETTEN 1000				MERCK KGAA	
FLUOR VIGANTOLETTEN 500				MERCK KGAA	
1068	A11DA01	THIAMINUM			
A11DA01	THIAMINUM		SOL. INJ.		100 mg/2 ml
SICOVIT (R) B1 100 mg/2 ml		100 mg/2 ml		ZENTIVA SA	
A11DA01	THIAMINUM		COMPR.		10 mg
SICOVIT (R) B1 10 mg		10 mg		ZENTIVA SA	
1069	A11DA03	BENFOTIAMINUM			
A11DA03	BENFOTIAMINUM		DRAJ.		50 mg
BENFOGAMMA		50 mg		WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
1070	A11DBN1	COMBINAȚII			
A11DBN1	COMBINAȚII		CAPS. MOI		
MILGAMMA (R) N				WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
A11DBN1	COMBINAȚII		SOL. INJ.		
MILGAMMA (R) N				WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
1071	A11DBN2	COMBINAȚII			
A11DBN2	COMBINAȚII		COMPR. FILM.		
NEUROMULTIVIT (R)				LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
1072	A11GA01	ACIDUM ASCORBICUM			
A11GA01	ACIDUM ASCORBICUM		SOL. INJ.		750 mg
VITAMINA C ARENA 750 mg		750 mg		ARENA GROUP S.A.	
1073	A11HA02	PYRIDOXINUM			
A11HA02	PYRIDOXINUM		COMPR.		250 mg
VITAMINA B6 250 mg		250 mg		ARENA GROUP SA	
A11HA02	PYRIDOXINUM		COMPR.		250 mg
SICOVIT B6 250 mg		250 mg		ZENTIVA SA	
A11HA02	PYRIDOXINUM		SOL. INJ.		250 mg/5 ml
SICOVIT B6 250 mg/5 ml		250 mg/5 ml		ZENTIVA SA	
A11HA02	PYRIDOXINUM		SOL. INJ.		50 mg/2 ml
SICOVIT B6 50 mg/2 ml		50 mg/2 ml		ZENTIVA SA	
1074	A11HA03	TOCOFEROLUM			
A11HA03	TOCOFEROLUM		CAPS. MOI		200 mg

VITAMIN E 200	200 mg		ZENTIVA AS	
A11HA03 TOCOFEROLUM		CAPS. MOI		400 mg
VITAMIN E 400	400 mg		ZENTIVA AS	
1076 A12AA03	CALCII GLUCONAS			
A12AA03 CALCII GLUCONAS		SOL. INJ.		
GLUCONAT DE CALCIU			ZENTIVA SA	
GLUCONAT DE CALCIU 10%	10%		B. BRAUN MELSUNGEN AG	
A12AA03 CALCII GLUCONAS		SOL. INJ.		10,00%
GLUCONAT DE CALCIU			ZENTIVA SA	
GLUCONAT DE CALCIU 10%	10%		B. BRAUN MELSUNGEN AG	
1077 A14AA03	METANDIENONUM			
A14AA03 METANDIENONUM		COMPR.		5 mg
NAPOSIM 5 mg	5 mg		TERAPIA SA	
1078 A16AA01	LEVOCARNITINUM			
A16AA01 LEVOCARNITINUM		SOL. ORALĂ		100 mg/ml
CARNIL (R)	100 mg/ml		ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS	
A16AA01 LEVOCARNITINUM		SOL. ORALĂ		10%
MIOCOR	10%		ECOBI PHARMACEUTICI	
1079 A16AXN1	DIVERSE			
A16AXN1 DIVERSE		DRAJ.		200 mg
ACTOVEGIN (R)	200 mg		NYCOMED AUSTRIA GMBH	
A16AXN1 DIVERSE		SOL. INJ.		200 mg/5 ml
ACTOVEGIN (R)	200 mg/5 ml		NYCOMED AUSTRIA GMBH	
A16AXN1 DIVERSE		SOL. INJ.		80 mg/2 ml
ACTOVEGIN (R)	80 mg/2 ml		NYCOMED AUSTRIA GMBH	
1080 B02BX01	ETAMSYLATUM			
B02BX01 ETAMSYLATUM		SOL. INJ.		250 mg/2 ml
ETAMSILAT 250 mg/2 ml	250 mg/2 ml		ZENTIVA S.A	
1081 B02BX02	CARBAZOCHROMI SALICYLAS			
B02BX02 CARBAZOCHROMI SALICYLAS		SOL. INJ.		0.3 mg/ml
ADRENOSTAZIN	0.3 mg/ml		TERAPIA SA	
1082 B03AA02	FERROSI FUMARAS			
B03AA02 FERROSI FUMARAS		SUSP. ORALĂ		3,00%
FERRONAT (R)	3%		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
1083 B03AA03	FERROSI GLUCONAS			
B03AA03 FERROSI GLUCONAS		COMPR.		
ASCOFER			ARENA GROUP SA	
1084 B03ABN1	FERROCHOLINATUM			
B03ABN1 FERROCHOLINATUM		SOL. ORALĂ ÎN PICĂTURI		24 mg Fe/ml
FER-SOL	24 mg Fe/ml		E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	
1085 B03AD02	COMBINAȚII			
B03AD02 COMBINAȚII		CAPS. ELIB. PREL.		
FERRETAB (R)			LANNACHER HEILMITTEL GMBH	
1086 B03AD03	COMBINAȚII			
B03AD03 COMBINAȚII		CAPS.		
FERRO SANOL GYN			SCHWARZ PHARMA AG	
B03AD03 COMBINAȚII		DRAJ. ELIB. PREL.		

TARDYFERON FOL (R)				LAB. PIERRE FABRE	
1087	B03AD04	COMBINAȚII			
B03AD04	COMBINAȚII		COMPR. MAST.		
MALTOFER FOL				VIFOR FRANCE S.A.	
1088	B03AE01	COMBINAȚII			
B03AE01	COMBINAȚII		CAPS. MOI		
FERRO - FOLGAMMA (R)				WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
1089	B03AE10	COMBINAȚII			
B03AE10	COMBINAȚII		SOL. ORALĂ		
TOT'HEMA				LAB. INNOTHERA	
1090	B03BA01	CYANOCOBALAMINUM			
B03BA01	CYANOCOBALAMINUM		SOL. INJ.		1000 mg/ml
SICOVIT (R) B12 1000 mg/ml		1000 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
B03BA01	CYANOCOBALAMINUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
SICOVIT B12 50 mg/ml		50 mg/ml		ZENTIVA SA	
1091	B03BA51	COMBINAȚII			
B03BA51	COMBINAȚII		DRAJ.		
MILGAMMA (R)				WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	
1092	C01EA01	ALPROSTADILUM **			
C01EA01	ALPROSTADILUM		CONC. PT. SOL. PERF.		500 mg
ALPROSTADIL "PINT" 500 mg		500 mg		PINT-PHARMA GMBH	
1093	C02LA51	COMBINAȚII			
C02LA51	COMBINAȚII		DRAJ.		
NEOCRYSTEPIN				ZENTIVA AS	
1094	C04AE01	CODERGOCRINUM			
C04AE01	CODERGOCRINUM		SOL. ORALĂ ÎN PICĂȚURI		0,1%
CO-DERGOCRIN		0,1%		TERAPIA SA	
C04AE01	CODERGOCRINUM		SOL. ORALĂ ÎN PICĂȚURI		1 mg/ml
SECATOXIN		1 mg/ml		IVAX - PHARMACEUTICALS S.R.O.	
C04AE01	CODERGOCRINUM		PICĂȚURI ORALE-SOL.		0,1%
REDERGIN 1 mg/ml		0,1%		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
1095	C05AA01	COMBINAȚII			
C05AA01	COMBINAȚII		UNGUENT		
HEMORZON				ANTIBIOTICE SA	
1096	C05AA08	COMBINAȚII			
C05AA08	COMBINAȚII		SUPOZ.		
ULTRAPROCT (R)				INTENDIS GmbH	
C05AA08	COMBINAȚII		UNGUENT RECTAL		
ULTRAPROCT (R)				INTENDIS GmbH	
1097	C05AD01	COMBINAȚII			
C05AD01	COMBINAȚII		UNGUENT RECTAL		
DOXIPROCT				OM PORTUGUESA S.A.	
DOXIPROCT PLUS				OM PORTUGUESA S.A.	
1098	C05BX01	CALCII DOBESILAS			
C05BX01	CALCII DOBESILAS		CAPS.		500 mg
DOXILEK		500 mg		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
DOXIUM 500		500 mg		OM PORTUGUESA S.A.	

1099	C05CA54	TROXERUTINUM (COMBINAȚII)			
C05CA54	TROXERUTINUM (COMBINAȚII)		CAPS.		
GINKOR FORT				BEAUFOR IPSEN PHARMA	
1100	C07AB08	CELIPROLOLUM			
C07AB08	CELIPROLOLUM		COMPR. FILM.		100 mg
CELIPRES (R)		100 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
C07AB08	CELIPROLOLUM		COMPR. FILM.		200 mg
CELIPRES (R)		200 mg		RANBAXY U.K. LIMITED	
1101	C07NAN1	COMBINAȚII			
C07NAN1	COMBINAȚII		CAPS.		
CALMOGEN				EUROPHARM SA	
C07NAN1	COMBINAȚII		COMPR.		
DISTONOVAL				FABIOL S.A.	
C07NAN1	COMBINAȚII		COMPR. FILM.		
DISTONOCALM (R)				ZENTIVA S.A.	
1102	C08CA06	NIMODIPINUM			
C08CA06	NIMODIPINUM		SOL. PERF.		10 mg/50 ml
DILCEREN (R)		10 mg/50 ml		SLOVAKOFARMA	
NIMOTOP (R)		10 mg/50 ml		BAYER HEALTHCARE AG	
C08CA06	NIMODIPINUM		COMPR. FILM.		30 mg
NIMOTOP (R)		30 mg		BAYER HEALTHCARE AG	
1103	C10AD02	ACIDUM NICOTINICUM			
C10AD02	ACIDUM NICOTINICUM		COMPR. ELIB. PREL.		1000 mg
NIASPAN 1000 mg		1000 mg		MERCK KGAA	
C10AD02	ACIDUM NICOTINICUM		COMPR. ELIB. PREL.		375 mg
NIASPAN 375 mg		375 mg		MERCK KGAA	
C10AD02	ACIDUM NICOTINICUM		COMPR. ELIB. PREL.		500 mg
NIASPAN 500 mg		500 mg		MERCK KGAA	
C10AD02	ACIDUM NICOTINICUM		COMPR. ELIB. PREL.		750 mg
NIASPAN 750 mg		750 mg		MERCK KGAA	
1104	D01AC05	ISOCONAZOLUM			
D01AC05	ISOCONAZOLUM		CREMA		10 mg/1 g
TRAVOGEN				INTENDIS GmbH	
1105	D01AC08	KETOCONAZOLUM			
D01AC08	KETOCONAZOLUM		CREMA		20 mg/g
KETOCONAZOL CREMA				SC HYPERION SA	
D01AC08	KETOCONAZOLUM		CREMA		2 mg/100 mg
KEFUNGIN 2 mg/100 mg				ANTIBIOTICE S.A.	
D01AC08	KETOCONAZOLUM		CREMA		2%
KETOCONAZOL				TIS FARMACEUTIC SA	
NIZORAL		2%		JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
1106	D01AC52	COMBINAȚII			
D01AC52	COMBINAȚII		CREMA		
MYCOHEAL (R) HC				DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
1108	D05AC01	DITHRANOLUM			
D05AC01	DITHRANOLUM		UNGUENT		0,5%
PSORIANOL 0,5%				HYPERION SA	

D05AC01	DITHRANOLUM		UNGUENT		1%	
PSORIANOL	1%	1%		HYPERION SA		
1109	D05AXN1	COMBINAȚII				
D05AXN1	COMBINAȚII		SOL. CUT.			
ASORIAN				BIOFARM SA		
1110	D07AB10	ALCLOMETAZONUM				Protocol: D001L
D07AB10	ALCLOMETAZONUM		CREMA		0,5 mg/g	
AFLODERM		0,5 mg/g		A & G MED TRADING S.R.L.		
D07AB10	ALCLOMETAZONUM		UNGUENT		0,5 mg/g	
AFLODERM		0,5 mg/g		A & G MED TRADING S.R.L.		
1111	D07AC04	FLUOCINOLONI ACETONIDUM				Protocol: D001L
D07AC04	FLUOCINOLONI ACETONIDUM		UNGUENT		25,00%	
FLUOCINOLON ACETONID 0,025%		0.025%		LAROPHARM SRL		
1112	D07AC05	FLUOCORTOLONUM				Protocol: D001L
D07AC05	FLUOCORTOLONUM		CREMA		0,25%	
ULTRALAN	CREMA	0,25%		INTENDIS GMBH		
D07AC05	FLUOCORTOLONUM		UNGUENT		0,25%	
ULTRALAN	UNGUENT	0,25%		SCHERING AG		
1113	D07CB01	COMBINAȚII				Protocol: D001L
D07CB01	COMBINAȚII		CREMA			
NIDOFLO				ANTIBIOTICE SA		
D07CB01	COMBINAȚII		UNGUENT			
PANDERM				GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.		
1114	D07CC02	COMBINAȚII				Protocol: D001L
D07CC02	COMBINAȚII		UNGUENT			
FLUOCINOLON N				ANTIBIOTICE SA		
1115	D07XB02	COMBINAȚII				Protocol: D001L
D07XB02	COMBINAȚII		CREMA			
TRIAMCINOLON S				ANTIBIOTICE SA		
1116	D07XC01	COMBINAȚII				Protocol: D001L
D07XC01	COMBINAȚII		SOL. CUT.			
BELOSALIC				A & G MED TRADING S.R.L.		
DIPROSALIC				SCHERING-PLOUGH EUROPE		
D07XC01	COMBINAȚII		UNGUENT			
BELOSALIC				A & G MED TRADING S.R.L.		
DIPROSALIC				SCHERING-PLOUGH EUROPE		
1117	D07XC04	COMBINAȚII				Protocol: D001L
D07XC04	COMBINAȚII		CREMA			
TRAVOCORT				INTENDIS GmbH		
1119	D10AD01	TRETINOINUM				
D10AD01	TRETINOINUM		CREMA		0.05%	
REȚIN - A(R)		0.05%		JOHNSON & JOHNSON D.O.O.		
1121	D10AF02	ERYTHROMYCINUM				
D10AF02	ERYTHROMYCINUM		SOL. CUT.		4 g	
ERYFLUID		4 g		PIERRE FABRE DERMATOLOGIE		
1122	D10AF52	COMBINAȚII				
D10AF52	COMBINAȚII		PULB. + SOLV. SOL. CUT.		40 mg/12 mg/ml	

ZINERYT		40 mg/12 mg/ml		ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	
1124	G01AF01	METRONIDAZOLUM			
G01AF01	METRONIDAZOLUM		OVULE		500 mg
FLAGYL		500 mg		LAB. AVENTIS	
1126	G01AXN1	COMBINAȚII			
G01AXN1	COMBINAȚII		COMPR. VAG.		
COLPOSEPTINE (R)				LAB. THERAMEX	
1127	G01BDN1	COMBINAȚII			
G01BDN1	COMBINAȚII		COMPR. VAG.		
TERGYNAN				LAB. BOUCHARA-RECORDATI	
1128	G03AC06	MEDROXYPROGESTERONUM			
G03AC06	MEDROXYPROGESTERONUM		SUSP. INJ.		150 mg
DEPO-PROVERA		150 mg		PFIZER EUROPE MA EEIG	
1129	G03DB04	NOMEGESTROLUM			
G03DB04	NOMEGESTROLUM		COMPR.		5 mg
LUTENYL (R)		5 mg		LAB. THERAMEX	
1130	G03GA01	GONADOTROPHINUM CHORIONICUM			
Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie.					
Pentru tratamentul infertilității masculine ca urmare a hipogonadismului hipogonadotrop;					
Pentru tratamentul infertilității masculine asociată cu deficit de LH;					
Pentru tratamentul bărbaților care au insuficiență combinată de GH și gonadotropine și la care absența caracterelor sexuale secundare indică o întârziere de maturare.					
Pentru tratamentul băieților de peste 16 ani care au manifestări clinice ale hipogonadismului sau ale pubertății întârziate. Tratamentul nu trebuie să depășească 6 luni.					
NOTA: Cu excepția cazurilor de hipopituitarism sau amenoree primară, pacienta trebuie să fi fost tratată anterior cu citrat de					
clomifen și/sau gonadorelin, iar tratamentul să fi ramas fără efect (sarcina nu a fost obținută). Femeile care au urmat					
tratament pentru inducerea ovulației cu alte clase de medicamente și nu au obținut o sarcina necesită evaluare laparoscopică					
pentru a exclude alte cauze care împiedică apariția unei sarcini. Oligomenoreea trebuie să fie prezenta de cel puțin					
douăsprezece					
luni sau amenoreea să fie prezenta de cel puțin șase luni înaintea tratamentului. Înaintea acestui tratament pacientele cu					
hiperprolactinemie trebuie să fi urmat tratament specific medical sau chirurgical.					
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.					
G03GA01	GONADOTROPHINUM CHORIONICUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		5000 ui/ml
PREGNYL 5000		5000 ui/ml		NV ORGANON	
G03GA01	GONADOTROPHINUM CHORIONICUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		500 ui/ml
PREGNYL 500		500 ui/ml		ORGANON NV	
1131	G03GA02	MENOTROPINUM			
G03GA02	MENOTROPINUM		LIOF. ȘI SOLV. PT. SOL. INJ		75 ui FSH/75 ui LH
MENOGON		75 ui FSH/75 ui LH		FERING GMBH	
G03GA02	MENOTROPINUM		LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.		
MENOPUR				FERRING LAEGEMIDLER A/S	
1132	G04BCN1	COMBINAȚII			
G04BCN1	COMBINAȚII		GRAN. ORALE		
URALYT-U				MADAUS GMBH	
1133	H03AA03	COMBINAȚII			
H03AA03	COMBINAȚII		COMPR.		100 mg+20 mg

NOVOTHYRAL (R) 100	100 mg+20 mg	MERCK KGAA	
1134 J01CR50	COMBINAȚII		
J01CR50 COMBINAȚII		PULB. PT. SOL. INJ.	1 g+1 g
SULPERAZON (R) 2 g	1 g+1 g	PFIZER EUROPE MA EEIG	
J01CR50 COMBINAȚII		CAPS.	250 mg+250 mg
AMPICLOX	250 mg+250 mg	EUROPHARM SA	
1135 J01DB04	CEFAZOLINUM		
J01DB04 CEFAZOLINUM		PULB. PT. SOL. INJ.	1 g
LYZOLIN	1 g	MEDICAROM GROUP S.R.L.	
1136 J01DE02	CEFFPIROMUM		
J01DE02 CEFFPIROMUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	1 g
CEFROM (R) 1 g	1 g	LAB. AVENTIS	
J01DE02 CEFFPIROMUM		PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	2 g
CEFROM (R) 2 g	2 g	LAB. AVENTIS	
1137 J01EB05	SULFAFURAZOLUM		
J01EB05 SULFAFURAZOLUM		COMPR.	500 mg
NEOXAZOL (R) 500 mg	500 mg	ZENTIVA S.A.	
SULFAFURAZOL	500 mg	ARENA GROUP SA	
1138 J01FA06	ROXITHROMYCINUM		
J01FA06 ROXITHROMYCINUM		COMPR. FILM.	150 mg
ROXAMED (R) 150	150 mg	DAR AL DAWA PHARMA S.R.L	
1139 J01GB03	GENTAMICINUM		
Prescriere limitată: Infecții cu agent patogen sensibil confirmat pentru acest tip de antibiotic.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. INJ.	40 mg/ml
GENTAMICIN KRKA	40 mg/ml	KRKA D.D. NOVO MESTO	
GENTAMICINA SANDOZ (R) 40 mg/ml	40 mg/ml	SANDOZ GMBH	
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. INJ.	40 mg/ml
GENTAMICIN KRKA	40 mg/ml	KRKA D.D. NOVO MESTO	
GENTAMICINA SANDOZ (R) 40 mg/ml	40 mg/ml	SANDOZ GMBH	
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. PARENT.	40 mg/ml
LYRAMYCIN	40 mg/ml	MEDICAROM GROUP S.R.L.	
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. INJ.	80 mg/2 ml
GENTAMICIN KRKA	80 mg/2 ml	KRKA D.D. NOVO MESTO	
J01GB03 GENTAMICINUM		SOL. INJ.	80 mg/2 ml
PAN - GENTAMICINE	80 mg/2 ml	LAB. PANPHARMA	
1140 J01GB07	NETILMICINUM		
J01GB07 NETILMICINUM		SOL. INJ.	150 mg/1,5 ml
NETROMYCINE (R)	150 mg/1,5 ml	SCHERING PLOUGH EUROPE	
J01GB07 NETILMICINUM		SOL. INJ.	200 mg/2 ml
NETROMYCINE (R)	200 mg/2 ml	SCHERING PLOUGH EUROPE	
J01GB07 NETILMICINUM		SOL. INJ.	50 mg/2 ml
NETROMYCINE (R)	50 mg/2 ml	SCHERING PLOUGH EUROPE	
1143 J02AC03	VORICONAZOLUM **		
J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.	200 mg
VFEND 200 mg	200 mg	PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		PULB. PT. SUSP. ORALĂ	40 mg/ml

Protocol: J012B

VFEND 40 mg/ml	40 mg/ml		PFIZER LTD.	
J02AC03 VORICONAZOLUM		COMPR. FILM.		50 mg
VFEND 50 mg	50 mg		PFIZER LTD.	
1144 M01AB55	COMBINAȚII			
M01AB55 COMBINAȚII		COMPR. GASTROREZ.		
ARTHROTEC 75			PFIZER EUROPE MA EEIG	
M01AB55 COMBINAȚII		SOL. PERF.		
NEODOLPASSE			FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	
M01AB55 COMBINAȚII		SUPOZ.		
ACECLOFEN			ANTIBIOTICE SA	
1145 M01AE01	IBUPROFENUM			
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AE01 IBUPROFENUM		SUSP. ORALĂ		100 mg/5 ml
IBALGIN BABY	100 mg/5 ml		ZENTIVA AS	
IBUGESIC (R)	100 mg/5 ml		DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.	
NUROFEN (R) PENTRU COPII,	100 mg/5 ml		RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNAȚIONAL LIMITED	
cu aroma de căpșuni				
NUROFEN (R) PENTRU COPII,	100 mg/5 ml		RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNAȚIONAL LIMITED	
cu aroma de portocala				
M01AE01 IBUPROFENUM		CAPS. ELIB. PREL.		300 mg
PADUDEN (R) SR 300 mg	300 mg		TERAPIA SA	
M01AE01 IBUPROFENUM		CAPS.		400 mg
MARCOFEN (R)	400 mg		EUROPHARM SA	
M01AE01 IBUPROFENUM		COMPR. FILM.		400 mg
IBUPROFEN 400	400 mg		CIPLA (UK) LIMITED	
PROFINAL	400 mg		GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.	
REUPROFEN (R) 400 mg	400 mg		AC HELCOR SRL	
M01AE01 IBUPROFENUM		DRAJ.		400 mg
NUROFEN FORTE	400 mg		RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INT. LTD.	
M01AE01 IBUPROFENUM		COMPR. FILM.		600 mg
IBUPROFEN 600	600 mg		CIPLA (UK) LIMITED	
PROFINAL	600 mg		GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.	
M01AE01 IBUPROFENUM		CAPS.		400 mg
MARCOFEN (R)	400 mg		EUROPHARM SA	
M01AE01 IBUPROFENUM		COMPR. FILM.		400 mg
IBUPROFEN 400	400 mg		CIPLA (UK) LIMITED	
PROFINAL	400 mg		GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.	
REUPROFEN (R) 400 mg	400 mg		AC HELCOR SRL	
M01AE01 IBUPROFENUM		DRAJ.		400 mg
NUROFEN FORTE	400 mg		RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INT. LTD.	
1146 M01AE02	NAPROXENUM			
A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.				
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.				
M01AE02 NAPROXENUM		COMPR.		250 mg
REUXEN 250 mg	250 mg		AC HELCOR PHARMA SRL	
M01AE02 NAPROXENUM		COMPR.		500 mg

REUXEN 500 mg	500 mg		AC HELCOR PHARMA SRL
1147 M01AG01	ACIDUM MEFENAMICUM		
A se administra cu precautie la pacientii cu istoric de factori de risc sau afectiuni gastrointestinale.			
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.			
M01AG01	ACIDUM MEFENAMICUM	COMPR. FILM.	500 mg
VIDAN	500 mg		VIANEX SA
1148 M01AH04	PARECOXIBUM		
Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic antiinflamator la pacientii cu intoleranță la AINS neselective.			
M01AH04	PARECOXIBUM	PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	40 mg
DYNASTAT 40 mg	40 mg		PFIZER LIMITED
M01AH04	PARECOXIBUM	PULB. PT. SOL. INJ.	40 mg
DYNASTAT 40 mg	40 mg		PFIZER LIMITED
1149 M01AX02	ACIDUM NIFLUMICUM		
A se administra cu precautie la pacientii cu istoric de factori de risc sau afectiuni gastrointestinale.			
M01AX02	ACIDUM NIFLUMICUM	CAPS.	250 mg
NIFLURIL	250 mg		BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
1150 M01AA01	PHENYLBUTAZONUM		
M01AA01	PHENYLBUTAZONUM	SUPOZ.	250 mg
FENILBUTAZONA 250 mg	250 mg		SINTOFARM SA
1155 M02ACN3	COMBINAȚII		
M02ACN3	COMBINAȚII	GEL	
PERCUTALGINE			LABORATOIRES CHEMINEAU
1156 M03BB03	CHLORZOXAZONUM		
M03BB03	CHLORZOXAZONUM	COMPR.	250 mg
CLORZOXAZON 250 mg	250 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
CLORZOXAZONA	250 mg		SINTOFARM SA
CLORZOXAZONA 250 mg	250 mg		ARENA GROUP SA
1157 M03BX04	TOLPERISONUM		
M03BX04	TOLPERISONUM	SOL. INJ.	100 mg/ml
MYDOCALM	100 mg/ml		GEDEON RICHTER LTD.
M03BX04	TOLPERISONUM	COMPR. FILM.	150 mg
MYDOCALM	150 mg		GEDEON RICHTER LTD.
M03BX04	TOLPERISONUM	COMPR. FILM.	50 mg
MYDOCALM	50 mg		GEDEON RICHTER LTD.
M03BX04	TOLPERISONUM	DRAJ.	50 mg
TOLPERISON 50 mg	50 mg		TERAPIA SA
1158 M09AX01	ACIDUM HIALURONICUM		
M09AX01	ACIDUM HIALURONICUM	SOL. INJ.	20 mg/2 ml
HYALGAN (R)	20 mg/2 ml		CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH
1159 N02AA59	COMBINAȚII		
N02AA59	COMBINAȚII	COMPR.	30 mg+500 mg
PARADOREN 500 mg/30 mg	30 mg+500 mg		ARENA GROUP S.A.
N02AA59	COMBINAȚII	COMPR.	60 mg+500 mg
PARADOREN 500 mg/60 mg	60 mg+500 mg		ARENA GROUP S.A.
1160 N02BA71	COMBINAȚII		
N02BA71	COMBINAȚII	COMPR.	
FASCONAL P			GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

FASCOREM				REMEDIA SRL	
1161	N02BB02	METAMIZOLUM NATRIUM			
N02BB02	METAMIZOLUM NATRIUM		SOL. INJ.		1 g/2 ml
ALGOCALMIN(R)	1 g/2 ml	1 g/2 ml		ZENTIVA S.A.	
N02BB02	METAMIZOLUM NATRIUM		PIC. ORALE, SOL.		500 mg/ml
NEVRALGIN		500 mg/ml		TERAPIA S.A.	
1162	N05BA05	CLORAZEPAS DIKALII			
N05BA05	CLORAZEPAS DIKALII		CAPS.		10 mg
TRANXENE	10 mg	10 mg		SANOFI-AVENTIS FRANCE	
N05BA05	CLORAZEPAS DIKALII		CAPS.		5 mg
TRANXENE	5 mg	5 mg		SANOFI-AVENTIS FRANCE	
1163	N05BA23	TOFISOPAMUM			
N05BA23	TOFISOPAMUM		COMPR.		50 mg
GRANDAXIN		50 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
1164	N05CD08	MIDAZOLAMUM			
N05CD08	MIDAZOLAMUM		SOL. INJ.		1 mg/ml
DORMICUM(R)		1 mg/ml		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
MIDAZOLAM TORREX	1 mg/ml	1 mg/ml		TORREX CHIESI PHARMA GMBH	
N05CD08	MIDAZOLAMUM		SOL. INJ.		5 mg/ml
FULSED	5 mg/ml	5 mg/ml		TERAPIA S.A.	
MIDAZOLAM	5 mg/ml	5 mg/ml		TERAPIA SA	
MIDAZOLAM TORREX	5 mg/ml	5 mg/ml		TORREX CHIESI PHARMA GMBH	
N05CD08	MIDAZOLAMUM		COMPR. FILM.		7,5 mg
DORMICUM(R)		7,5 mg		ROCHE ROMÂNIA S.R.L.	
DORMICUM(R)	7,5 mg	7,5 mg		TERAPIA SA	
1165	N05CD13	CINOLAZEPAMUM			
N05CD13	CINOLAZEPAMUM		COMPR.		40 mg
GERODORM(R)		40 mg		GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH	
1166	N06BA04	METHYLFENIDATUM ***			
N06BA04	METHYLFENIDATUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		18 mg
CONCERTA XL	18 mg	18 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.					
N06BA04	METHYLFENIDATUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		36 mg
CONCERTA XL	36 mg	36 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.					
N06BA04	METHYLFENIDATUM		COMPR. FILM. ELIB. PREL.		54 mg
CONCERTA XL	54 mg	54 mg		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.					
1167	N06BA09	ATOMOXETINUM ***			
N06BA09	ATOMOXETINUM		CAPS.		10 mg
STRATTERA	10 mg	10 mg		ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.					
N06BA09	ATOMOXETINUM		CAPS.		18 mg
STRATTERA	18 mg	18 mg		ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.					
N06BA09	ATOMOXETINUM		CAPS.		25 mg
STRATTERA	25 mg	25 mg		ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	

Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.

N06BA09	ATOMOXETINUM		CAPS.		40 mg
	STRATTERA 40 mg	40 mg		ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.					
N06BA09	ATOMOXETINUM		CAPS.		60 mg
	STRATTERA 60 mg	60 mg		ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.					
1168	N06BX02	PYRITINOLUM			
N06BX02	PYRITINOLUM		DRAJ.		100 mg
	ENCEPHABOL(R) 100 mg	100 mg		MERCK KGAA	
N06BX02	PYRITINOLUM		DRAJ.		200 mg
	ENCEPHABOL(R) FORTE	200 mg		MERCK KGAA	
N06BX02	PYRITINOLUM		SUSP. ORALĂ		80,5 mg/5 ml
	ENCEPHABOL(R) SUSPENSIE	80,5 mg/5 ml		MERCK KGAA	
1169	N06BX03	PIRACETAMUM			
N06BX03	PIRACETAMUM		COMPR. FILM.		1200 mg
	LUCETAM(R) 1200 mg	1200 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
	NOOTROPIL(R) 1200 mg	1200 mg		U.C.B. SA	
N06BX03	PIRACETAMUM		SOL. PERF.		12 g
	NOOTROPIL	12 g		U.C.B. SA	
N06BX03	PIRACETAMUM		SOL. INJ.		1 g
	NOOTROPIL	1 g		U.C.B. SA	
N06BX03	PIRACETAMUM		SOL. INJ.		1 g/5 ml
	LUCETAM(R) 1 g	1 g/5 ml		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
	MEMOTAL 1 g/5 ml	1 g/5 ml		ZENTIVA SA	
N06BX03	PIRACETAMUM		SOL. INJ.		3 g/15 ml
	LUCETAM(R) 3 g	3 g/15 ml		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
N06BX03	PIRACETAMUM		COMPR.		400 mg
	PIRACETAM 400 mg	400 mg		ANTIBIOTICE SA	
N06BX03	PIRACETAMUM		COMPR.		400 mg
	MEMOTAL 400 mg	400 mg		ZENTIVA S.A	
	N - PIRACETAM	400 mg		MEDUMAN SA	
	PIRACETAM	400 mg		MAGISTRA C & C	
	PIRACETAM 400 mg	400 mg		LAROPHARM SRL	
	PIRACETAM FARMEX 400 mg	400 mg		FARMEX COMPANY SRL	
N06BX03	PIRACETAMUM		COMPR. FILM.		400 mg
	LUCETAM	400 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
	PIRACETAM 400 mg	400 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
	PIRACETAM LPH(R) 400 mg	400 mg		LABORMED PHARMA SA	
N06BX03	PIRACETAMUM		COMPR. FILM.		800 mg
	LUCETAM	800 mg		EGIS PHARMACEUTICALS PLC	
	NOOTROPIL(R) 800 mg	800 mg		U.C.B. SA	
	PIRACETAM 800 mg	800 mg		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
	PIRACETAM LPH 800 mg	800 mg		LABORMED PHARMA SA	
N06BX03	PIRACETAMUM		SOL. ORALĂ		20%
	NOOTROPIL(R)	20%		U.C.B. SA	
1170	N07CA02	CINNARIZINUM			

N07CA02	CINNARIZINUM		COMPR.		25 mg
	CINARIZIN 25 mg	25 mg		LAROPHARM SRL	
	CINARIZINA 25 mg	25 mg		OZONE LABORATORIES	
	N-CINARIZINA	25 mg		MEDUMAN SA	
	STUGERON 25 mg	25 mg		TERAPIA SA	
1172	P01AX08	TENONITROZOLUM			
P01AX08	TENONITROZOLUM		CAPS. MOI GASTROREZ.		250 mg
	ATRICAN 250 mg	250 mg		LAB. INNOTECH INT.	
1173	P02CC01	PYRANTELUM			
P02CC01	PYRANTELUM		COMPR. FILM.		125 mg
	HELMINTOX (R) 125 mg	125 mg		LAB. INNOTECH INT.	
P02CC01	PYRANTELUM		COMPR. FILM.		250 mg
	HELMINTOX (R) 250 mg	250 mg		LAB. INNOTECH INT.	
1174	P03AAN1	SULFUR			
P03AAN1	SULFUR		UNGUENT		8,00%
	UNGUENT CU SULF 8%	8%		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
1175	P03AC04	PERMETHRINUM			
P03AC04	PERMETHRINUM		CREMA CAPILARA		1,00%
	NIX	1%		GLAXO WELLCOME UK LTD.	
1176	P03AX01	BENZYLIUM BENZOICUM			
P03AX01	BENZYLIUM BENZOICUM		CREMA		25,00%
	BENZOAT DE BENZIL MK	25%		FITERMAN PHARMA S.R.L.	
1177	R01AD07	TIXOCORTOLUM			
R01AD07	TIXOCORTOLUM		SUSP. NAZALA		1,00%
	PIVALONE 1%	1%		PFIZER EUROPE MA EEG	
1178	R01ADN1	COMBINAȚII			
R01ADN1	COMBINAȚII		SPRAY NAZ., SUSP.		
	BIORINIL			FARMILA FARMACEUTICI MILANO SPA	
R01ADN1	COMBINAȚII		SUSP. INHAL.		
	FLUORORINIL			FARMILA - THEA FARMACEUTICI SPA	
1179	R01BA52	COMBINAȚII			
R01BA52	COMBINAȚII		COMPR. ELIB. MODIF.		
	CLARINASE (R)			SCHERING PLOUGH EUROPE	
1180	R02AB03	FUSAFUNGINUM			
R02AB03	FUSAFUNGINUM		SPRAY BUCOFARINGIAN ȘI NAZAL-SOL.		50 mg/10 ml
	BIOPAROX	50 mg/10 ml		LES LABORATOIRES SERVIER	
1181	R03CA02	EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM			
R03CA02	EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM		SOL. INJ.		10 mg/ml
	EFEDRINA 10 mg/ml	10 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
R03CA02	EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM		SOL. INJ.		50 mg/ml
	EFEDRINA 50 mg/ml	50 mg/ml		ZENTIVA S.A.	
1182	R03CC03	TERBUTALINUM			
R03CC03	TERBUTALINUM		SIROP		1,5 mg/5 ml
	AIRONYL	1,5 mg/5 ml		SEDICO IMPEX S.R.L.	
1183	R05CB01	ACETYLCYSTEINUM			
R05CB01	ACETYLCYSTEINUM		SOL. INJ.		300 mg/3 ml
	ACC INJECT 300 mg/3 ml	300 mg/3 ml		HEXAL AG	

1184	R05CB03	CARBOCISTEINUM			
R05CB03	CARBOCISTEINUM		SIROP		100 mg/5 ml
HUMEX EXPECTORANT PENTRU COPII ŞI SUGARI		100 mg/5 ml		LAB. URGO	
R05CB03	CARBOCISTEINUM		SOL. ORALĂ		100 mg/5 ml
FLUIDOL 100 mg/5 ml		100 mg/5 ml		TIS FARMACEUTIC SA	
R05CB03	CARBOCISTEINUM		SIROP		20 mg/ml
MUCOTREIS		20 mg/ml		ECOBI PHARMACEUTICI SAS	
R05CB03	CARBOCISTEINUM		SIROP		2%
RHINATHIOL 2% pentru copii și sugari		2%		SANOFI-AVENTIS OTC	
1186	R06AD02	PROMETHAZINUM			
R06AD02	PROMETHAZINUM		COMPR. FILM.		30 mg
PROMETAZINA ARENA 30 mg		30 mg		ARENA GROUP S.A.	
Pot apărea efecte secundare semnificative					
1187	R06AD07	MEQUITAZINUM			
R06AD07	MEQUITAZINUM		COMPR.		10 mg
PRIMALAN(R) 10 mg		10 mg		LAB. PIERRE FABRE	
1188	R06AE05	MECLOZINUM			
R06AE05	MECLOZINUM		COMPR.		30 mg
EMETOSTOP		30 mg		SPECIFAR SA	
1189	R06AX02	CYPROHEPTADINUM			
R06AX02	CYPROHEPTADINUM		SIROP		2 mg/5 ml
BIOHEPT		2 mg/5 ml		BIOFARM S.A.	
PERITOL		2 mg/5 ml		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
R06AX02	CYPROHEPTADINUM		COMPR.		4 mg
PERITOL		4 mg		EGIS PHARMACEUTICALS LTD.	
1190	R06AX13	LORATADINUM			
R06AX13	LORATADINUM		SIROP		1 mg/ml
CLARITINE		1 mg/ml		SCHERING-PLOUGH EUROPE	
SYMPHORAL(R) 1 mg/ml		1 mg/ml		GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA	
R06AX13	LORATADINUM		SIROP		5 mg/5 ml
LORATADINA BIOFARM 5 mg/5 ml		5 mg/5 ml		BIOFARM S.A.	
R06AX13	LORATADINUM		SUSP. ORALĂ		5 mg/5 ml
FLONIDAN		5 mg/5 ml		LEK PHARMACEUTICALS D.D.	
1191	S01AA01	CHLORAMPHENICOLUM			
S01AA01	CHLORAMPHENICOLUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. OFT.		0,4%
SIFICETINA		0,4%		S.I.F.I. SPA	
1192	S01AA13	ACIDUM FUSIDICUM			
S01AA13	ACIDUM FUSIDICUM		GEL OFT.		1,00%
FUCITHALMIC(R)		1%		LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	
1193	S01AA24	KANAMYCINUM			
S01AA24	KANAMYCINUM		UNG. OFT.		1,00%
KANAMICINA SULFAT 1%		1%		ANTIBIOTICE SA	
1194	S01AA30	COMBINAȚII			
S01AA30	COMBINAȚII		PICĂTURI OFT.-SOL.		
ANTIBIOPTAL				FARMILA FARMACEUTICI	

S01AA30	COMBINAȚII		PULB. + SOLV. PT. SOL. OFT.	
	COLBIOCIN			S.I.F.I. SPA
S01AA30	COMBINAȚII		UNG. OFT.	
	ENBECIN			POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.
1195	S01BA07	FLUOROMETHOLONUM		
S01BA07	FLUOROMETHOLONUM		UNG. OFT.	1 mg/g
FLUMETOL S	UNGUENT OFTALMIC	1 mg/g		FARMILA - THEA FARMACEUTICI SPA
S01BA07	FLUOROMETHOLONUM		PICĂTURI OFT. SUSP.	2 mg/ml
FLUMETOL S		2 mg/ml		FARMILA - THEA FARMACEUTICI SPA
1196	S01BA11	DESONIDUM		
S01BA11	DESONIDUM		PICĂTURI OFT.-SOL.	0,25%
PRENACID		0,25%		S.I.F.I. SPA
1197	S01BC01	INDOMETACINUM		
S01BC01	INDOMETACINUM		PICĂTURI OFT.-SOL.	0,1%
INDOCOLLYRE (R)	0,1%	0,1%		LAB. CHAUVIN
1198	S01BC06	PIROXICAMUM		
S01BC06	PIROXICAMUM		PIC. OFT., SOL.	0,5%
BRUXICAM	0,5%	0,5%		BRUSCHETTINI S.R.L.
1199	S01EB01	PILOCARPINUM		
S01EB01	PILOCARPINUM		PICĂTURI OFT.-SOL.	2,00%
DROPIL (R)		2%		BRUSCHETTINI
1200	S01GX06	EMEDASTINUM		
S01GX06	EMEDASTINUM		PICĂTURI OFT.-SOL.	0,5 mg/ml
EMADINE	0.05%	0,5 mg/ml		ALCON LABORATORIES LTD.
1201	S01GX08	KETOTIFENUM		
S01GX08	KETOTIFENUM		PICĂTURI OFT.-SOL.	0,25 mg/ml
ZADITEN	0,25 mg/ml	0,25 mg/ml		NOVARTIS PHARMA GMBH
1203	S01XA11	NANDROLONUM		
S01XA11	NANDROLONUM		PICĂTURI OFT.-SOL.	1,00%
KERATYL (R)	1%	1%		LAB. CHAUVIN
1204	S01XA12	DEXPANTHENOLUM		
S01XA12	DEXPANTHENOLUM		GEL OFT.	5,00%
CORNEREGEL (R)		5%		DR. GERHARD MANN CHEM-PHARM. FABRIK GMBH
1205	S02CA05	COMBINAȚII		
S02CA05	COMBINAȚII		SOL. AURICULARA	
SOLUȚIE AURICULARA CU				BIOFARM SA
CLORAMFENICOL ȘI FLUOCINOLON				
1206	R03DX05	OMALIZUMABUM **		
Prescriere limitată: Tratamentul adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu astm alergic persistent sever care prezintă test cutanat pozitiv sau hiperreactivitate în vitro la un alergen permanent și care au funcția pulmonară redusă (FEV1 <80%), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în cursul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice confirmate, în ciuda administrării pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta2-adrenergici cu acțiune de lungă durată.				
NOTA: Tratamentul cu Xolair trebuie avut în vedere la pacienții cu astm bronșic mediat cu certitudine prin intermediul IgE.				
R03DX05	OMALIZUMABUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.	150 mg

XOLAIR 150 mg	150 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
R03DX05 OMALIZUMABUM		PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ.		75 mg
XOLAIR 150 mg	150 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	
XOLAIR 75 mg	75 mg		NOVARTIS EUROPHARM LTD.	

Pozițiile 390, 391, 408, 409, 878, 879, 963, 964, 1017, 1018 și 1019 ale anexei 2 au fost abrogate de pct. 2 al art. I din ORDINUL nr. 423 din 26 aprilie 2012, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 314 din 10 mai 2012.
